Aus der Medizinischen Klinik der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Cobet

Bericht über 63 Fälle von Lymphogranulomatose

unter besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Helmut Deicke

aus Halberstadt.

Halle/Saale
1938

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1. Berichterstatter: Professor Dr. Cobet

2. Berichterstatter: Professor Dr. Wätjen

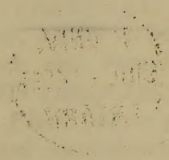
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!



Inhaltsübersicht.

Seite

I. Pathologie und Ätiologie der Lymphogranulomatose 5

II. Histologie der Strahlenwirkung 14

III. Klinik und Röntgentherapie

a) Bestrahlungsmethoden 16

b) Allgemeinzustand und lymphogranulomatöse Tumoren in ihrem Verhalten bei der Röntgentherapie 20

c) Temperaturen und Blutsenkungsgeschwindigkeit 25

d) Diazoreaktion 28

e) Blutbild 29

f) Krankheitsdauer 31

IV. Andere Behandlungsmethoden 34

I. Pathologie und Aetiologie der Lymphogranulomatose.

Der englische Arzt Hodgkin (1832) hat das Verdienst, auf ein Krankheitsbild hingewiesen zu haben, bei dem Vergrößerungen der Lymphknoten und teilweise auch Milzschwellungen die Hauptsymptome bildeten. In seinem Bericht über 7 Fälle dieser Art ist er aber, wie schon Virchow (zit. nach Sternberg) bemerkt, wenig kritisch verfahren; denn mit großer Wahrscheinlichkeit befinden sich darunter auch Fälle von tuberkulösen, krebsigen und möglicherweise auch syphilitischen Drüsenvergrößerungen, jedoch wird noch heute, besonders in der angelsächsischen Literatur, eine Krankheit nach ihm benannt, deren klinisches und anatomisches Bild erst durch spätere Arbeiten anderer Autoren fest umrissen wurde.

Nachdem Virchow 1845 die lymphatische Leukämie abgesondert hatte, faßte Cohnheim unter dem Namen Pseudoleukämie ein Krankheitsbild zusammen, bei dem „kaum einer der anatomischen Befunde, welche die Leukämie zu begleiten pflegen, fehlte, ohne daß dabei die farblosen Zellen des Blutes die geringste Vermehrung erfahren hätten" (zit. nach Sternberg). Daß diese Einteilung keine endgültige Lösung bedeutete, wurde schon von Virchow bemerkt, der von einem „Mischmasch der Pseudoleukämie" sprach, und es gelang auch Kundrat 1893 einige Zeit darauf, das Lymphosarkom klinisch zu differenzieren. Fünf Jahre später, nachdem inzwischen Paltauf eine Einteilung auf anatomischer Grundlage vorgenommen hatte, veröffentlichte Sternberg pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse über eine Krankheit, die später als Lymphogranulomatose bezeichnet wurde.

Die seitdem erschienenen Arbeiten über die Lymphogranulomatose zeigen, daß man trotz großer Bemühungen noch weit von einer endgültigen Lösung der Fragen nach ihrer Aetiologie, Pathogenese und Therapie entfernt ist. Das Streben nach Klärung erscheint um so notwendiger, als in einigen Arbeiten der letzten Jahre Angaben über eine Zunahme der Erkrankungsziffer zu finden waren. Wenn auch Parade und Paschke bei ihrem Material keinen Anstieg der Lympho-

granulomatosefälle entdecken konnten, so erscheint andererseits die Ansicht Zieglers beachtenswert, daß die Häufigkeit bis vor kurzem zweifellos unterschätzt worden ist und daß die Lymphogranulomatose unter den im lymphatischen System zu multipler Tumorbildung führenden Erkrankungen neben der Tuberkulose am meisten vorkommt. Zuverlässige Statistiken sind bisher spärlich vorhanden; beim Carcinom weiß man, daß es nicht nur scheinbar durch verbesserte Diagnostik zugenommen hat, während bei der Lymphogranulomatose genauere Angaben hierüber fehlen. Bemerkenswert sind immerhin die Aufstellung von Harbitz, der in Oslo eine deutliche Zunahme feststellen konnte und 2 % aller in seinem Institut bearbeiteten Todesfälle der Lymphogranulomatose zuschreibt, sowie die Beobachtung Uddströmers, daß die Zahl der ihm bekannten Fälle in Schweden von 1915 bis 1931 um das siebenfache gestiegen ist, wenn dieser auch damit nicht behauptet haben will, daß diese Feststellung dem wirklichen Geschehen entspricht. Ebenso berichten Billich und Jacobs über eine Zunahme der Erkrankungsziffer in den Nachkriegsjahren. Sie stieg nach Zechnall auch in Südbaden dauernd an, wobei eine größere Häufigkeit in der Rheinebene und den angrenzenden Flußtälern — vor allem in den Städten — als im Hochschwarzwald festgestellt wurde.

Auch in der Medizinischen Klinik zu Halle ist ein Anwachsen der Fälle im Laufe der letzten 10 Jahre (bis 1935) deutlich zu bemerken; ein endgültiges Urteil hierüber bleibt jedoch dem Pathologen, dem ein größeres Material zur Verfügung steht, vorbehalten. In welchem Lebensalter die an Lymphogranulomatose Erkrankten standen, zeigt folgende Tabelle:

Alter	11—15		16—20		21—25		26—30		31—35		36—40		41—45		46—50		51—55		56—60		61—65		66—70	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	11	15		19	21	21	26	26	31	31	37	38	41		49	46	51	54	60	56	61		66	
	15			20	21	21	27	26	33	35	39	38	43			47	54			59	62			
					23		27	28	35	35	40	40	43			48								
					23		27	29			40		45											
					23		27	30					45											
					24		28																	
					24		28																	
					25		29																	
							29																	
							29																	
							30																	
							30																	
	2	1	—	2	8	2	12	5	3	3	4	3	5	—	1	3	2	1	1	2	2	—	1	—

Durchschnittliches Lebensalter der erkrankten Männer: 33,71 Jahre, der erkrankten Frauen: 34,64 Jahre. (Nach Schultz 36,04 Jahre bei Männern, 31,65 Jahre bei Frauen.) Wir finden in dieser Aufstellung keine Kranken unter dem 10. Lebensjahr, was jedoch seine Ursache in äußeren Umständen (Behandlung in der Universitäts-Kinderklinik) hat. Die Mehrzahl der Patienten stand zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr. In welchem Verhältnis die Lymphogranulomatose auf die Geschlechter verteilt ist, hat Kruchen auf Grund der Zahlen von Ziegler, Longcope, Fischer, Govers, Dautwitz und Müller berechnet; danach entfielen im Durchschnitt 32,5 % der Erkrankungen auf das weibliche Geschlecht. Von den 63 Fällen, die vorliegender Arbeit zugrunde liegen, betrafen 22 (= 34,9 %) das weibliche und 41 (= 65,1 %) das männliche Geschlecht. Im Gegensatz dazu behauptet Schultz, der über 179 Fälle berichtet, daß das männliche Geschlecht keinen größeren Anteil an der Zahl der Erkrankungen habe als das weibliche.

Will man die Lymphogranulomatose kurz charakterisieren, so folgt man am besten der Definition ihres ersten Bearbeiters Sternberg. Danach handelt es sich bei den meisten Fällen um eine ausgebreitete, ja oft geradezu universelle Erkrankung des lymphatischen Apparates mit Lymphknotenvergrößerung, Milztumor und Schwellung der lymphatischen Anhäufungen in Schleimhäuten und inneren Organen. Sie beginnt mit Vergrößerung eines Lymphknotens meist am Halse und ergreift dann weiterhin mehr oder weniger große Teile des lymphatischen Apparates, oft mit Milztumor und Anämie, verläuft also analog den Systemerkrankungen des hämopoetischen Apparates.

Die Lymphknotenvergrößerungen entstehen nach unseren heutigen Anschauungen mit großer Wahrscheinlichkeit unter dem Einfluß eines Erregers, der nach einer je nach Virulenz bzw. Abwehrkraft verschiedenen Inkubationszeit aus den bindegewebigen Elementen des lymphatischen Apparates zusammen mit haematogenen Zellen ein Granulationsgewebe bildet. Die Stützelemente, die sich vorwiegend aus Retikulumzellen, Gefäßwandzellen und Endothelien zusammensetzen, vergrößern sich und gehen eine lebhafte mitotische Teilung ein. So entsteht aus den Abkömmlingen dieser fixen Bindegewebszellen ein großzelliges, lockeres, zunächst faserloses Gewebe, in dem zwischen Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen Leukozyten und Eosinophilen Riesenzellen mit großem, rundem, eingebuchtetem oder gelapptem Kern zu finden sind, deren reichliches Protoplasma oft mit dem Bindegewebsstroma in Verbindung steht. Die zelligen Bestandteile zeichnen sich durch starke Labilität aus; Kern- und Protoplasmatrümmer sind mehr oder weniger reichlich in diesem Gewebe zu finden, das Sternberg als die medulläre Form bezeichnete. Das lympha-

tische Gewebe, in dessen Follikeln die Keimzentren allmählich erlöschen, wird infiltriert, auseinandergedrängt und resorbiert. Die gewucherten Bindegewebszellen bilden Bindegewebsfasern, die das adenoide Gewebe verdrängen und zu Inseln zusammenschieben, bis auch diese im Narbengewebe erstickt werden. Sternberg bezeichnete dieses Bild als die derbe fibröse Form. In ein und demselben Granulationstumor können neben großzelligen, riesenzellhaltigen, fast gefäßlosen Granulationen Stellen mit Eosinophilen und andere Abschnitte mit deutlicher Bindegewebsbildung zu finden sein. Besonders in den zellreichen und faserarmen Granulomen sind Nekroseherde meist hyalinen Charakters zu sehen, die, da sie auch in der dunkelroten Pulpa der Milz zu beobachten sind, zu den Bezeichnungen „Porphyrmilz" und „Bauernwurstmilz" Anlaß gaben. Die Zelltoderscheinungen erklären Hittmair, Luze und Hönlinger mit Ernährungsstörungen im kranken Gewebe, wie sie durch mangelhafte Gefäßneubildung oder Thromben auf endarteriitischer oder endophlebitischer Grundlage zustande kommen. Die Ansicht Zieglers, daß vielleicht auch Sekundärinfekte dabei eine Rolle spielen, teilen die Autoren nicht, indem sie darauf hinweisen, daß man dann auch gelegentlich einmal Vereiterungen finden müßte.

Den geschilderten Vorgängen, die man in ein Stadium mit vorwiegender Bildung von Granulationsgewebe und einen bindegewebig schrumpfenden cirrhotischen Abschnitt gegliedert hat, geht eine uncharakteristische Hyperplasie des primären lymphatischen Gewebes voraus, die nach Sternberg durch eine unspezifische Erweiterung der Sinus und Proliferation des Endothels charakterisiert ist und als anscheinende Erstveränderung mit dem voll ausgebildeten Granulombild durch alle Übergänge verbunden sein kann (Karl Terplan, Maria Mittelbach). In diesem Anfangsstadium ist ebenso wie im letzten Abschnitt der Erkrankung eine histologische Diagnosestellung oft ziemlich schwierig. Dietrich, Reed und Warnecke empfahlen daher, nach Herden zu fahnden, die ausschließlich aus Eosinophilen bestehen, die zum Teil in Haufen, zum Teil den Blutgefäßen entlang liegen, die aber, worauf Longcope hinweist, auch bei Scharlach und maligner Diphtherie in den Lymphknoten vorkommen können. Ebenso soll man achten auf Wucherungen an den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, sowie der Bindegewebszellen und adventitiellen Zellen, aus denen nach Fraenkel die Sternbergschen Riesenzellen entstehen sollen.

Auch bei sonst völlig charakteristischen Granulomen können Stellen, an denen sich Riesenzellen in sehr großer Anzahl befinden, leicht das Bild eines sehr unreifen Sarkoms vortäuschen. Dazu bemerkt Sternberg, daß einige Autoren, wie z. B. Tsunoda, solche

Fälle tatsächlich als Lymphosarkome deuteten und daß v. Müllern und Großmann einen Übergang vom Lymphogranulom in Lymphosarkom für durchaus möglich halten; jedoch können diese Versuche, die Lymphogranulomatose mit Tumoren in irgendeinem Zusammenhang bringen, als überholt gelten. Es sei noch erwähnt, daß Medlar 1931 (zit. nach Schilling) das Lymphogranulom als eine Art Megakaryocytensarkom ansah und die Lymphdrüsenerscheinungen als Metastasen dieses malignen Knochenmarktumors auffaßte. Damit wäre vielleicht eine Erklärung für die eigentümlichen Befunde Friedemanns gegeben, der mit Leukocyten oder Knochenmark von gesunden Menschen das gleiche Krankheitsbild bei Kaninchen hervorrufen konnte wie Gordon mit Aufschwemmung von lymphogranulomatösen Lymphknoten.

Für die Klinik ist es von wesentlicher Bedeutung zu wissen, in welchen Teilen des Körpers vorwiegend lymphogranulomatöse Veränderungen zu erwarten sind. Allgemein kann man sagen, daß in erster Linie Organe befallen werden, die besonders reich an lymphozytärem Gewebe sind und die in enger Beziehung zum retikuloendothelialen Apparat stehen. Es würde zu weit führen, eine Aufstellung der Möglichkeiten vorzunehmen. Praktisch bedeutungsvoll sind — nach anatomischen Gesichtspunkten geordnet — das Auftreten von lymphogranulomatösen Veränderungen im Nasenrachenraum, in Trachea und Mediastinum, die metastatische, seltener primäre Erkrankung der Lungen und spezifische Veränderungen in Leber, Milz und retroperitonealen Lymphknoten. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bieten die Erkrankungen der Nieren, da bei zugleich bestehender Nephritis oder Nephrose oder einer Amyloidniere man nicht exakt unterscheiden kann, ob an diesen Organen wirklich lymphogranulomatöse Veränderungen vorhanden sind. In den letzten Jahren erschienen häufiger Berichte über Erkrankungen der Knochen — besonders der Wirbelsäule, — die wohl meist durch unmittelbares Übergreifen von benachbarten Lymphknoten oder metastatisch ergriffen wurden, jedenfalls nie isoliert erkrankten oder als Primärherde aufgefaßt wurden.

Wenn auch allgemein die Meinung vorherrscht, daß die geschilderten typischen Veränderungen die Reaktion auf einen Infekt darstellen, wobei man vorwiegend an einen spezifischen Erreger denkt, so muß zugegeben werden, daß ein Teil der Tatsachen, die eine Krankheit als Infektionskrankheit charakterisieren, bisher nicht gefunden wurden; ganz abgesehen davon, daß man auch noch nichts Sicheres über den Erreger und seine Lebensbedingungen weiß. Eine Übertragung wurde bisher noch nicht beobachtet; ebenso vermißte man häufig die Reaktionen an der Durchtrittsstelle des Erregers, den Primäraffekt. Man beobachtete zwar, daß die Lymphogranulomatose

sehr häufig als Erkrankung der Halslymphknoten begann, jedoch war aber in den meisten Fällen ein Primärherd im Quellgebiet dieser Lymphknoten nicht nachzuweisen. Paltauf sucht das damit zu erklären, daß die an der Durchtrittsstelle des Virus gesetzten Veränderungen wieder zurückgegangen sein können oder daß der Erreger eingedrungen ist, ohne überhaupt Veränderungen im Sinne eines Primäraffektes gesetzt zu haben. Auf Grund seiner Untersuchungen bezeichnet Gräff als Eintrittspforten die obersten Luft- und Speisewege — dort in erster Linie den Epipharynx und die Nasennebenhöhlen (Keilbeinhöhle), aber äußerst selten den mesopharyngealen Anteil des Waldeyerschen Rachenringes —, dann die Lungen und weiterhin Magen und obere Dünndarmabschnitte; er nimmt an, daß der Erreger nach seiner Aufnahme irgendwo in das Gewebe eintritt und dort den Primäraffekt setzt, dem dann die lymphogranulomatöse Erkrankung der regionären Lymphknoten folgt. Vom Primäraffekt oder anderen Stellen aus setzt dann eine kontinuierliche und hämatogene Ausbreitung ein und leitet über zum Stadium der Generalisation.

Worauf es beruht, daß in manchen Fällen eine rasche Ausbreitung erfolgt und daß bei anderen Kranken die Vorgänge auf eine Drüsengruppe lokalisiert bleiben, ist schwer zu sagen; Zufälligkeiten der Saftströmung und damit der Keimverschleppung dürften ebenso wie die Annahme von Gewebsdispositionen oder Gewebsfestigkeit nach Zieglers Ansicht zur Erklärung kaum genügen.

Gegenüber dieser von Gräff, K. Terplan, M. Mittelbach u. a. vertretenen Auffassung von einer primärörtlichen Entstehung und Ausbreitung der Lymphogranulomatose nehmen Fränkel und Herxheimer eine primäre bakteriämische Überschwemmung mit Lymphogranulomatosekeimen an, indem sie darauf hinweisen, daß die an verschiedenen Stellen und Organen auftretenden Krankheitsprozesse alle als einander gleichgeordnet und nicht etwa als Metastasen von einem Primärherd aufzufassen sind.

So nahe es lag, von den pathologisch-anatomischen Veränderungen auf eine infektiöse Genese zu schließen, so weit ist man auch heute noch trotz zahlloser Bemühungen und Versuche davon entfernt, etwas Sicheres über den Erreger und seine Lebensbedingungen sagen zu können.

Sternberg fiel es bei seinen Untersuchungen auf, daß bei einem Teil seiner Fälle neben den spezifischen Granulationen auch tuberkulöse Granulome vorhanden waren; vereinzelt konnte er in den Granulomen auch Tuberkelbazillen nachweisen, er wagte aber nicht, zu entscheiden, ob die Veränderungen durch eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit des Organismus oder durch verminderte Virulenz des Erregers zustandekommen. Als dann Fraenkel und Much 1910

in 12 oder 13 Fällen, von denen 11 sicher nicht tuberkulos waren, antiforminfeste, nicht säureresistente, aber mit einer modifizierten Gramfärbung darstellbare Granula in den erkrankten Lymphknoten nachwiesen und sie unter vielseitiger Zustimmung mit dem Tuberkelvirus von Much identifizierten, kam die Frage der tuberkulösen Aetiologie wieder verstärkt in Fluß, nachdem sie von anderen, sogar zeitweilig von Sternberg selbst, abgelehnt worden war. Die Impfversuche von Sticker und Löwenstein, die nach wiederholter Überimpfung von lymphogranulomatösem Gewebe auf Meerschweinchen histologisch und kulturell Tuberkelbazillen nachweisen konnten, und die von Baumgarten bestätigten Befunde Lichtensteins, der nach Verimpfung von lymphogranulomatösem Material an diesen Tieren ebenfalls lymphogranulomatöse Veränderungen, wie sie für den Menschen charakteristisch sind, hervorrufen konnte und auch durch Injektionen von Tuberkelbazillenkulturen (Typus bovinus und Geflügel-Tbc.) den gleichen Erfolg sah, schienen weitere Stützen für die Annahme eines tuberkulösen Charakters der Lymphogranulomatose zu sein. Später konnten Fraenkel und Much durch Zusatz von Milchsäure zum Impfmaterial nahezu regelmäßig Tuberkelbazillen in den Granulomen nachweisen und stellten 1925 die Behauptung auf, daß die Lymphogranulomatose eine seltene Form der Tuberkulose sei, aber schließlich nicht seltener als andere Tuberkuloseformen, z. B. Lupus erythematoides. In dem durch Umstimmung eigenartig reaktiven Gewebe können ihrer Ansicht nach schon wenige Bazillen eine deswegen so gefährliche Krankheit hervorrufen. Vandremer und Valtis vermuteten in der Entwicklung des Tuberkelbazillus eine Periodizität mit mehreren Entwicklungsstadien, während Martinolli ein filtrierbares Tuberkelvirus möglicherweise für den Erreger hielt. Rudsit berichtete über vorübergehende Besserung bei Tuberkulintherapie trotz negativer Tuberkulinhautreaktion und schloß daraus ebenfalls auf eine besondere Form der Tuberkulose.

So starken Widerhall die Annahme einer tuberkulösen Aetiologie der Lymphogranulomatose gefunden hat, so groß ist auch die Zahl derer, die den Tuberkelbazillus nicht für die lymphogranulomatösen Veränderungen verantwortlich machen wollen, bzw. die andere Mikroorganismen für den Erreger halten; es schränkten später auch manche Befürworter der tuberkulösen Aetiologie ihre Meinung zu Ungunsten dieser ein.

Ceelen, Rabinowitsch und Lubarsch (zit. nach Schilling) lehnten auf Grund von Tierversuchen, die mit Antiforminmaterial angestellt wurden und ein negatives Resultat hatten, den Tuberkelvirus auch in abgeschwächter Form ab. DeNegri und Mieremet hielten den von ihnen gefundenen Keim, der den Coryne-

bakterien nahestehen soll, für identisch mit den Fraenkel-Muchschen Granula und fanden dabei Zustimmung von Bunting und Billing, Yates und Rosenow.

Hamdi und Kâmile Sevki sahen in mehreren Fällen nach Gram färbbare, nicht säurefeste Bakterien, die sich gleichfalls mit den Corynebakterien und Fraenkel-Muchschen Mikroorganismen identifizierten. Kuczinski und Hauck entdeckten mittels Giemsafärbung in den Granulomzellen eigenartige Einschlüsse und sahen als Erreger eine neuartige Pilzinfektion an, die zwischen der Tuberkulose und Aktinomykose etwa die Mitte halten sollte. Grumbach konnte bei 6 Fällen durch Blutkulturen, die er in der Phase eines akuten Schubes anlegte, einen Bazillus züchten, der kulturell und färberisch dem Loefflerschen Diphtheriebazillus sehr nahe stand, ebenso Billings und Rosenow (nach Schilling). Jedoch haben diese Angaben nur noch historischen Wert und werden allgemein abgelehnt. Barrett und Bond sahen bei vier Fällen, die sie nach den Angaben von Lutz und Keatinge mit Injektionen des Serums von Hühnern behandelt hatten, die mit Lymphknotenaufschwemmungen der Kranken vorbehandelt waren, keinerlei endgültige Erfolge und konnten ebenso wie Pulvertaft keine Zeichen von Tuberkulose bei der Obduktion der für diese Versuche verwandten Hühner finden. Kraus, Lubarsch, Fischer, Ranke und Naegeli halten die von den Befürwortern der tuberkulösen Theorie vorgebrachten Beweise für nicht sicher und wenig wahrscheinlich. Ziegler und Kruchen erklären für unvereinbar mit den klinischen Erfahrungen die Annahme einer abgeschwächten Form der Tuberkulose bei einer Erkrankung, die nahezu immer tödlich zu verlaufen pflegt.

Nach Schilling übertragen diese Autoren jedoch damit einen klinisch ungünstigen Endausgang auf die Frage der Virulenz, die trotz des tödlichen Ausgangs der Erkrankung als schwach bezeichnet werden muß. Die Resistenz des Erregers und die ungenügende Abwehr des Körpers sind schuld an dem tödlichen Verlauf.

In letzter Zeit wird eine schon früher hin und wieder behandelte Theorie einer Infektion durch ein einheitliches, jedoch bisher invisibles Virus lebhaft diskutiert. Gordon (zit. nach Bohnenkamp, Schilling und Uhlenhuth) gelang es, durch Aufschwemmungen von frischem lymphogranulomatosem Gewebe, die er auf Kaninchen und Meerschweinchen in die Stirnhirngegend an einer motorisch stummen Region impfte, bei diesen Tieren eine schwere Nervenerkrankung, z. T. spastischer, z. T. paralytischer Form, hervorzurufen. Nach einer Inkubation von etwa 4 Tagen traten Krämpfe, Zähneknirschen, Speichelfluß, Kopfverdrehen, Zittern und Lähmungserscheinungen auf. Seine Befunde wurden bestätigt durch die Untersuchungen von van

Roojen, van der Houden, en Hulst und Brotolocci, Uhlenhuth, Wurm und Schilling.

Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen handelt es sich um ein spezifisches invisibles, bakteriendichte Filter passierendes Virus, das gegen Hitze und Kälte, ebenso gegen Glyzerin, Phenol und Formalin sich ziemlich resistent verhält. Schon die letztgenannten Eigenschaften lassen die Gordonsche Theorie nicht als restlos gesichert erscheinen. Auch vermißte man irgendwelche Immunitätserscheinungen oder Allergien bei den früher positiven Versuchstieren, ebenso wie eine Tierpassage und Kultivierbarkeit bisher nicht glückten. Nach Friedemann (zit. nach Schilling), der mit Knochenmark und Lymphknoten von gesunden Menschen genau das gleiche Krankheitsbild hervorgerufen haben will und auf die proteolytischen Fermente Jochmanns hinweist, die die gleichen biologischen Eigenschaften besitzen sollen wie die auslösende Substanz des Gordontestes, ist es bis heute nicht erwiesen, ob es sich hierbei um ein lebendes Virus oder Toxine des Agens oder Enzyme handelt.

Die vorherrschende Ansicht bei den klinischen Arbeiten ist, daß die Lymphogranulomatose eine allgemeine chronische Infektion darstellt, die mit Vorliebe das lymphatische System befällt, jedoch auch in anderen Organen auftreten kann und die vielleicht Beziehungen zur Tuberkulose hat, aber als Infektion besonderer Art aufzufassen ist.

Da die Zahl der gefundenen Erreger groß ist und andererseits die Lymphogranulomatose sich so gut wie nie infektiös erwies, ganz selten Familienhäufung beobachtet wurde, viele bakteriologische Befunde vielleicht zufällig waren, selbst die mit Muchschen Granula angestellten Tierversuche heute nicht mehr als vollgültige Beweise zu betrachten sind, ist Kruchen neue Wege gegangen und kommt auf Grund seiner klinischen Erfahrungen zu folgenden Schlüssen: Die Lymphogranulomatose ist keine spezifische Infektionskrankheit, sondern eine „besondere Art von Infektionsvorgängen mit besonderem Verhalten des menschlichen Organismus"; von Bedeutung sind dabei die auf Haut und Schleimhäuten, vor allem der Mund- und Nasenhöhle, saprophytisch lebenden, an sich harmlosen Keime. Für das Zustandekommen der Erkrankung ist eine nach einer gewissen Dauer irreparable Störung des Abwehrapparates durch vorausgegangene häufige kleine Infekte oder akute Infekte mit besonders starken toxischen Erscheinungen, die eine Änderung der immunbiologischen Verhältnisse verursachen, Voraussetzung. Kruchen, Graeff, Fraenkel und andere Autoren heben hervor, daß die Reaktion des Gewebes vorwiegend vom reticulo-endothelialen Apparat der Organe ausgeht, und Kruchen sucht mit dem universellen Vorhandensein des Reticuloendothels die Tatsache zu erklären, daß die Lympho-

granulomatose fast alle Organe und zwar anscheidend auch unabhängig von einander befallen kann. Auch für Brandt, der die Riesenzellen für eine besondere, mit starken makrophagen Eigenschaften bedachte Reizform des Retikulums hält, ist das lymphogranulomatöse Gewebe bloß Zeichen einer schweren Schädigung durch verschiedene und in keiner Weise spezifische Ursachen. Eine Stütze für die Annahme einer vorherrschenden Stellung des Reticuloendothels im Abwehrkampf sieht Kruchen darin, daß nach Röntgenbestrahlung seiner Patienten eine erhebliche Wasserausscheidung eintrat und daß andererseits Saxel-Donath nach Blockierung des Retikulums durch intravenöse Kollargolinjektion eine Wasserretention beobachtete, ohne daß dabei eine Schädigung der Ausscheidungsorgane nachzuweisen war. Aus dem wechselvollem, individuell verschiedenen Verlauf der Krankheit leitet er Beziehungen im immunbiologischen Verhalten zur Tuberkulose, Tabes, Paralyse und Rheuma ab, muß aber zugeben, daß ein Einblick in das Immunitätsverhalten durch Funktionsprüfung des reticuloendothelialen Apparates heute noch unmöglich ist.

II. Histologie der Strahlenwirkung.

Schon vor dem Kriege erschienen Veröffentlichungen (Senn 1903, Bozzolo, Levy-Dorn, Strümpell, Paul Krause), die über therapeutische Erfolge durch Röntgenbehandlung der Lymphogranulomatose berichteten. Die daran geknüpften Hoffnungen, die durch die besonders in die Augen fallenden Erfolge bei den Leukämien geweckt wurden, erfüllten sich nicht im erwarteten Maße, was zum Teil seine Erklärung in der damals im Vergleich zu heute noch gering entwickelten Technik findet. Erst in den Nachkriegsjahren schenkte man dieser Frage wieder erhöhte Aufmerksamkeit; dabei wurden über technische Einzelheiten zahlreiche mehr oder weniger brauchbare Vorschläge gemacht, aber in das Dunkel der biologischen Vorgänge, die durch die Strahlentherapie ausgelöst werden, brachte man nur wenig Licht. Die bisherigen Beobachtungen beschränkten sich auf die geweblichen Veränderungen, die unter der Strahlenwirkung in den erkrankten Organen zustande kamen.

Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß durch Röntgenstrahlen die erkrankten Lymphknoten, deren granulomatöses Gewebe überaus strahlenempfindlich ist, oft spurlos „wie Schnee an der Sonne" einschmelzen oder sich in kleine, harte Gebilde verwandeln. Bald nach Beginn der Tiefenbestrahlung schwinden die Lymphozyten, dann gehen die unreifen Zellen des Granulationsgewebes zugrunde. Erst einige Zeit später wird die Einwirkung auf die polynukleären Zellen

und Sternbergschen Riesenzellen deutlich. Die Zellen des Granulationsgewebes sind, besonders wenn sie sich im Wucherungszustand befinden, gegen Röntgenstrahlen viel empfindlicher als alternde Zellen, deren Lebensäußerungen nicht wesentlich über einen Ruhestoffwechsel hinausgehen. Klinisch wirkt sich das dahin aus, daß die weichen Tumoren auf Bestrahlung besser ansprechen und niedrigere Dosen erfordern als harte, bei denen der Höhepunkt der Aktivität der Granulome längst überschritten ist. Neben der das kranke Gewebe zerstörenden Wirkung wird durch einen Reizeffekt eine Bindegewebsneubildung verursacht, die den cirrhotisch-narbigen Veränderungen beim spontanen Rückgang entspricht, nur daß diese unter der Bestrahlung erheblich schneller vor sich geht (Prym, Wätjen, Ziegler). Je nach Dauer und Intensität der Strahleneinwirkung wird man bei histologischer Untersuchung Bilder mit vorwiegender Nekrose und solche mit vorherrschender Bindegewebsentwicklung zu sehen bekommen. Nach einiger Zeit tritt auch eine gewisse Regeneration des lymphatischen Gewebes ein, dessen zwischen dem Granulationsgewebe noch übrig gebliebene Reste bei ihrer überaus starken Empfindlichkeit unter der Bestrahlung schwer gelitten hatten. Wie weit im einzelnen Fall die zerstörende oder die zur Reparation anregende Wirkung geht, läßt sich ebenso wenig entscheiden, wie man eine Erklärung für die Schwankungen der Strahlenempfindlichkeit des pathologischen Gewebes gefunden hat, die sich durch Wechseln von refraktären Perioden mit Zeiten erhöhter Empfindlichkeit zeigt. Kruchen sucht den Grund hierfür in dem sehr schwankenden biologischen Verhalten der Zellen.

Die nach einiger Zeit entstehenden Recidive sind die Folge von zurückgebliebenem, nicht völlig vernichtetem pathologischem Gewebe; diese Restherde beginnen wieder zu wachsen und führen zu erneuter Vergrößerung der Drüsen, bis diese überhaupt aufhören, auf Strahlentherapie anzusprechen. Auch nimmt man an, daß durch die übliche Strahlendosierung die Lymphogranulomatose-Erreger selbst nicht zu vernichten sind. Gilbert hält dagegen eine Zerstörung des Virus durch allergrößte Dosen für sehr wohl möglich.

Eigenartig erscheint die Tatsache, daß auch unbestrahlte Lymphknoten neben den bestrahlten sich verkleinern; eine Erklärung dafür versucht Kruchen, der eine unmittelbare Wirkung auf bestrahlte Granulome von einer mittelbaren Beeinflussung der unbehandelten Krankheitsherde unterscheidet. Unter der Strahlenwirkung soll eine Kräftigung des Abwehrapparates eintreten, an deren Zustandekommen der Eiweißzerfall zwar erheblich beteiligt ist, aber nicht zur Erklärung der Vorgänge ausreicht. Denn wenn er allein für den Effekt verantwortlich wäre, müßte man eventuell einen ähnlichen Erfolg

auch durch Proteinkörpertherapie erzielen können, was bis heute jedoch nicht beobachtet wurde. Die über das bestrahlte Gebiet hinausgehende günstige Wirkung kommt also zwar über den Eiweißstoffwechsel zustande, über den es bisher noch keine zuverlässigen Untersuchungsmethoden gibt, dabei tritt aber ein besonderer Vorgang hinzu, der sich von der Proteinwirkung unterscheidet und wahrscheinlich immunbiologischer Art ist (Kruchen).

Gegenüber dem Verhalten der tuberkulösen Granulome besteht bei der Lymphogranulomatose der Unterschied, daß bei dieser auch nach großen Dosen nur ganz selten eine Verschlechterung des lokalen Prozesses dadurch eintritt, daß Entzündungserscheinungen wieder aufleben und Einschmelzung bzw. Abszeßbildung erfolgt; ebenso soll auch keine Ausbreitung wie bei Tuberkulose zu befürchten sein.

III. Klinik und Röntgentherapie.

a) Bestrahlungsmethoden.

Im Anfang der Röntgenaera suchte man Erfolge zu erzielen durch Betonung technischer und methodischer Einzelheiten, wobei aber die Meinungen zeitweilig recht verschieden waren. Noch in den Jahren gleich nach dem Kriege empfahl man Wirkungsdosen von 80—100 % HED; Kleewitz wandte, verleitet durch die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit einem malignen Tumor, hohe Dosen an, wie sie für einen solchen üblich waren. Warnend wirkte eine Veröffentlichung von Czepa, dem ein Patient nach einer Bestrahlung mit 75 % HED starb infolge Kompression der V. cava sup. und Trachea durch Drüsenödem im Mediastinum. Simons riet daher zur Verzettelung der Gesamtdosis, die aber nach Wierig, der schon bei 30 % HED bei einem Mediastinaltumor bedrohliche Drüsenschwellungen auftreten sah, die erwähnte Gefahr auch nicht beseitigt.

Sehr kleine verzettelte Dosen bei großen Feldern hielten für angebracht besonders Chaoul und Lange, die darin unter Hinweis auf die Schwierigkeit, alle Herde zu treffen, folgende Vorteile erblickten:

1. geringe Allgemeinreaktion wegen der langsamen Resorption, bei der ein plötzlicher Eiweißzerfall mit seinen beängstigenden Erscheinungen vermieden wird,
2. wirksame Strahlenbeeinflussung auch der tieferen Teile des Tumors in späteren Sitzungen infolge der langsamen Einschmelzung,
3. Möglichkeit, die Patienten recht lange unter Strahlenwirkung zu halten.

Sie empfahlen daher protrahierte Bestrahlung in kleinen Dosen mit großen Feldern und wandten folgende Technik an: in jeder Sitzung 10 % HED, soviel Sitzungen, bis 60—70 % HED innerhalb von 6—8 Wochen erreicht sind. Dabei zuerst täglich, dann jeden zweiten Tag, später alle drei Tage und schließlich in jeder Woche eine Sitzung bei möglichst großen Feldern; nach drei Monaten eine neue Serie, im nächsten Jahr noch eine prophylaktisch. Bei Bauchbestrahlungen wird der Leib in vier Großfelder (2 vordere, 2 hintere) eingeteilt, wobei jedes Feld in 6—8 Wochen eine Gesamtdosis von 60—80 % HED in kleinen Dosen zu 10 % HED in immer größeren Abständen erhält. Die beiden Autoren berichten über einen prognostisch sehr ungünstigen Fall mit starker Kachexie, bei dem sie den Erfolg hatten, daß der Patient nach der dritten Serie mit insgesamt 37 Sitzungen als arbeitsfähig entlassen werden konnte und über zwei Jahre vollkommen recidivfrei war.

Aber auch diese Methode hat sich nicht recht durchsetzen können, zumal Holfelder ausdrücklich darauf hinwies, daß bei schwachen und verzettelten Dosen besonders leicht eine Zellgewöhnung und Strahlenresistenz eintrete. Heute neigt man allgemein dazu, einen Mittelweg einzuschlagen, wobei man aber immer die Abhängigkeit des Erfolges von der Art der Bestrahlung betont. Gilbert machte für die Mißerfolge verantwortlich eine zu einseitige Behandlung der peripher sichtbaren Lymphknoten ohne Berücksichtigung der innerhalb des Körpers vorhandenen Granulome und eine ungenügende, zu verzettelte Dosierung ohne ausreichende Tiefenwirkung. Er verfolgt das Ziel, schon mit der ersten Serie eine Dosis zu erreichen, die das pathologische Gewebe vollständig zerstört; zu erreichen sucht er das durch harte Strahlung von 180—200 KV bei 0,5 mm Zn = 1 mm Al. Die Fokushautabstände werden je nach der Tiefenlage geändert; meist genügte eine Wirkungsdosis von ¼ bis $^3/_{10}$ HED auf jeden Herd innerhalb von 10—14 Tagen, wobei die Gesamtdauer einer Serie einen Monat nicht überschreiten sollte. Eine zweite Serie verabfolgte Gilbert nur bei Auftreten eines Rezidivs; eine mechanische Nachbestrahlung nach bestimmter Zeit lehnte er ab. Brugmann schlug eine Bestrahlungsserie von 2—3 Monaten Dauer vor, bei der jeden 2. bis 3. Tag immer ein neues Feld, dessen Größe je nach der Lokalisation wechselte, mit 50 % HED beschickt wurde, und dann, wenn alle Felder bestrahlt waren, nochmals eine zweite Bestrahlung zu je 50 % HED in der gleichen Reihenfolge verabfolgt wurde. Kuhlmann erzielte in einem Fall eine 6 Jahre dauernde symptomfreie Heilung, nachdem er die erkrankten Lymphknoten in Intervallen von 6 Wochen mit 2 mal ⅓ HED und nach 2½ Monaten wieder mit ½ HED beschickt (0,5 mm Cu + 1 mm Al, 190 KV, 2 mA) und

außerdem Bestrahlung mit Höhensonne jeden zweiten Tag durchgeführt hatte; Wierig empfahl eine Bestrahlung aller feststellbaren Drüsenschwellungen bei 180 KV 2 mA mit 0,6 mm Cu + 3 mm Al und FHA 30 cm. Wegen der im Laufe der Behandlung eintretenden Strahlenresistenz sollte eine Dosiserhöhung auf 75—100 % HED vorgenommen werden.

Billich hält die zur Erreichung einer Verkleinerung der Lymphknotenschwellungen eben ausreichende Dosis für die günstigste, wodurch nach seiner Meinung ein Refraktärwerden hinausgeschoben wird. Bei weichen Tumoren wandte er Herddosen von 20—30 % HED, im Mediastinum 5—15 % HED, bei mittelharter Strahlung (170 bis 180 KV; 5 mA 1 mm Al; 30 cm FHA) an. Eine Schematisierung lehnt er grundsätzlich ab.

Besonders nachhaltig vertritt diesen Standpunkt Kruchen, für den die Röntgentherapie weniger ein Problem der Technik als eine Frage der Strahlenwirkung bedeutet. Die Erfolge, die man einer Verbesserung in der technischen Methode zuschrieb und aus denen man gewisse Schlußfolgerungen für die Brauchbarkeit seiner Therapie ziehen zu können glaubte, sind nach seiner Ansicht in Wirklichkeit zu allermeist im Verhalten des Organismus begründet. Da ein jeder Fall verschieden reagiert und sichere klinische Anhaltspunkte für eine zweckmäßige Dosierung noch nicht vorhanden sind, hält er eine mechanische planmäßige Bestrahlung nicht für angebracht. Man ist seiner Meinung nach therapeutisch auch nicht damit viel weiter gekommen, daß man in der Lymphogranulomatose einen entzündlichen Vorgang sieht; denn es bestehen im Verhalten bei der Bestrahlung zahlreiche Besonderheiten gegenüber den sonstigen entzündlichen Tumoren und andererseits Beziehungen zu den Reaktionsvorgängen bei der Röntgentherapie von malignen Neoplasmen und leukämischen Erkrankungen. Immerhin glaubt Kruchen doch so viel sagen zu können, daß besonders empfindlich im ungünstigen Sinne die akuten Lymphogranulomatosefälle sind, bei denen es leicht zu plötzlicher Einschmelzung mit starker Kachexie und Blutungen kommen kann, und daß ferner eine Frühbehandlung, die eine wirksame Hemmung der zunächst nur hyperplastischen, gutartigen und lokalisierten Veränderungen der lymphatischen Organe zum Ziel hat, in Anbetracht des unberechenbar wechselvollen Verhaltens in den späteren Stadien einen besonderen Erfolg verspricht. Für die praktische Therapie will er die technischen Einzelheiten möglichst einheitlich festgelegt haben und bevorzugt eine mittelharte Strahlung (140—180 KV; 0,5 mm Cu), die wegen ihres größeren Strahlengemisches die beste Aussicht auf ein günstiges Ansprechen bietet. Ohne sich auf ein starres Schema festzulegen, empfiehlt Kruchen im Beginn der Erkran-

kung, wo auch wegen des guten Allgemeinbefindens nachteilige Folgen kaum zu erwarten sind, eine ernergische Bestrahlung der erkrankten Lymphknoten mit 50–80 % HED, wobei aber auch zu beachten ist, daß weiche Granulome besser als harte reagieren. Im weiteren Verlauf, bei dem sich wegen der wechselnden Empfindlichkeit und einer eventuell erforderlichen Rücksichtnahme auf etwa vorangegangene Bestrahlungen eine Dosierung schon schwieriger gestaltet, hält er eine größere Variabilität für angebracht (etwa 30 bis 70 % HED/Feld).

Zum Verständnis der folgenden Ausführungen sei gleich an dieser Stelle die an der Medizinischen Klinik geübte Strahlungsmethode kurz wiedergegeben. Angewandt wurde eine mittelharte Strahlung (170 KV; 6 mA; 0,5 mm Cu + 2 mm Al). Der FHA war ebenso wie die Feldgrößen, die je nach der Lokalisation der Tumoren schwankten, verschieden. Die Felder für die außen gelegenen Lymphknoten erhielten als Einzeldosis meist 20–30 % HED, bei Mediastinaltumoren wurden 40–60 % HED Oberflächendosis verabfolgt, granulomatöse Prozesse im Abdomen meist mit 40 %, seltener mit 50–60 % HED beschickt. Die in einer Serie verabfolgte Gesamtdosis war je nach der Lage des Falles verschieden; manchmal genügten wenige Bestrahlungen, um die kranken Herde günstig zu beeinflussen. Oft aber auch mußten recht hohe Gesamtdosen in ziemlich kurzer Zeit verabfolgt werden; bei Mediastinaltumoren erhielten die verschiedenen Felder nicht selten bis 360 % HED Einfallsdosis in 10–11 Tagen, ohne daß dabei nachteilige Folgen zu bemerken waren. Vorsichtiger wurde bei Bauchbestrahlungen vorgegangen, wo höchstens 2–3 Einzelbestrahlungen während einer Serie vorgenommen wurden.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der im Laufe der Jahre versuchten Bestrahlungsmethoden gibt Schultz. Nachdem man die Strahlenempfindlichkeit des lymphogranulomatösen Gewebes gefunden hatte, beschränkte man sich, gebunden durch technische Unzulänglichkeit der Apparatur, auf die Behandlung der Symptome. Mit den sehr weichen Strahlen — geringe Tiefenwirkung bei starker Oberflächenbelastung — konnte man nicht einmal Lokalrezidive vermeiden, geschweige denn Dauererfolge erzielen. In den ersten Jahren nach dem Kriege gelang es, durch Anwendung einer einmaligen starken Tiefendosis ein erneutes Wachstum des Granuloms in den bestrahlten Herden zu vermeiden, dagegen konnte eine Generalisation nicht genügend aufgehalten werden. Man versuchte bessere Ergebnisse durch verschieden hohe Einzeldosierungen und verschieden bemessene Aufteilungen der Gesamtdosis zu erzielen. Nach Versuchen mit kleinstwirksamen Dosen (1923–1925) wurden die Einzeldosen gesteigert auf mittelharte Werte (1925–1934). In letzter Zeit wurden die Dosen

weiterhin erhöht, wobei man unter Betonung einer anfänglich schlagartigen Wirkung die Bestrahlungsserie auf möglichst kurze Zeit zusammendrängte. Versuche mit Totalbestrahlungen wurden schon 1923 unternommen, konnten sich jedoch nie recht durchsetzen. Erst seit 1930 werden wieder neben genügend wirksamer Lokaltherapie Fernbestrahlungen oder Nahbestrahlungen bei großen Einzelfeldern empfohlen, jedoch konnten beweisende Erfolge bisher nicht erzielt werden.

b) Allgemeinzustand und lymphogranulomatöse Tumoren in ihrem Verhalten bei der Röntgentherapie.

Nach dem klinischen Verlauf und dem pathologisch-anatomischen Befund hat Ziegler folgende Typen der Lymphogranulomatose unterschieden:

1. die akute Verlaufsform mit generalisierten oder doch innerhalb größerer Körperbezirke — besonders in der Bauchhöhle und retroperitoneal — gelegenen Granulomen.
2. die chronisch lokalisierte Form, bei der weniger eine Ausbreitung als ein starkes örtlich beschränktes Wachstum der Drüsentumoren vorherrscht.
3. die generalisierte Form, die vor allem bei Jugendlichen vorkommen soll.
4. die larvierte oder typhoide Form mit vorwiegender Beteiligung von Milz, Leber, retroperitonealen, mesenterialen und periportalen Lymphknoten.
5. die intenstinale Form, bei der der Magendarmtrakt tumoröse oder ulceröse lymphogranulomatöse Veränderungen zeigt und eventuell noch die kleinen mesenterialen Lymphknoten ergriffen sind.

Diese Einteilung, die zweifellos dem klinischen und anatomischen Geschehen in jeder Hinsicht gerecht wird, ließ sich aber bei der Bearbeitung des Krankenmaterials der Medizinischen Klinik nicht so konsequent durchführen. Das lag einmal daran, daß bei den einzelnen Fällen sich oft mehrere Typen überschnitten und daß andererseits die klinischen Untersuchungsmethoden nicht ausreichten, um hier eine scharfe Trennung zu ermöglichen.

Wenn man daher einmal absah von den Lymphknotenschwellungen, die an der Körperoberfläche, hauptsächlich am Hals, in den Achseln und in der Leistengegend, zu palpieren waren, und man die Fälle ganz grob nach der Lokalisation der Granulome innerhalb der Leibeshöhle einteilte, so konnte man zweckmäßig gliedern in Lymphogranuloma-

tosen, bei denen vorwiegend entweder das Mediastinum oder seltener das Abdomen oder beide zusammen ergriffen waren. Dazu sei bemerkt, daß, je länger die Erkrankung dauerte und je aktiver der Prozeß verlief, sich die Grenzen immer mehr verwischten und nach einiger Zeit das Bild einer mehr oder weniger vollständigen Generalisation zustandekam.

Patienten, bei denen in der Hauptsache der Mittelfellraum betroffen war, bildeten die Mehrzahl, wobei jedoch auch oft Symptome vorhanden waren, die eine Beteiligung der Bauchorgane vermuten ließen. Bei einer kleineren Anzahl von Kranken waren nur in der Bauchhöhle lymphogranulomatöse Prozesse nachweisbar, wobei man klinisch aber nur schwer oder kaum unterscheiden konnte, wie weit hier die larvierte oder die intestinale Form im Vordergrunde standen.

Die von den Kranken vorgebrachten Beschwerden waren verschieden, aber immerhin doch so charakteristisch, daß man ohne Zwang eine gewisse Gruppierung vornehmen konnte. Anamnesen, wie man sie bei der Lungentuberkulose zu hören bekommt, waren am häufigsten: Nachlassen der Kräfte, Appetitlosigkeit, Husten, Nachtschweiße und Gewichtsabnahme oft recht erheblichen Grades. Mehrere Patienten waren schon einige Zeit als Tuberkulöse behandelt und teilweise sogar in Heilstätten verschickt worden, wo dann der therapeutische Mißerfolg zur Korrektur der Diagnose führte. Es sei in diesem Zusammenhang bemerkt, daß außer den die Ätiologie berücksichtigenden Arbeiten mehr vom pathogenetischen Standpunkt aus besonders Graeff, Terplan, und von klinischer Seite besonders Kruchen auf eine Analogie mit der Tuberkulose hingewiesen haben.

Bei einigen Kranken setzten die Beschwerden ziemlich plötzlich unter grippösen Erscheinungen ein; es war natürlich schwer zu entscheiden, ob hier tatsächlich eine Grippe vorlag, die durch Schwächung der Abwehrapparate einem lymphogranulomatösen Infekt den Weg bereitete; ein solcher Kausalzusammenhang kann jedenfalls nicht ausgeschlossen werden und wird wohl auch allgemein anerkannt. Sehr nahe liegt es aber auch, diese grippösen Symptome mit den Erscheinungen beim tuberkulösen Frühinfiltrat zu vergleichen.

Teilweise zusammen mit den aufgezählten Beschwerden, zum Teil auch für sich allein, wurden häufig Klagen vorgebracht, die auf einen raumbeengenden Prozeß im Mittelfellraum hindeuteten: Brustschmerzen, quälender Husten, Blutandrang zum Kopf, besonders beim Bücken, Kurzluftigkeit bis zur Orthopnoe. Spärlicher und uncharakteristischer waren Symptome, die auf Herde im Abdomen hindeuteten, wie starkes Erbrechen, Ascites, Icterus und oft hohes Fieber. Erwähnt sei noch, daß etwa ein Fünftel aller Patienten von starkem Hautjucken belästigt

wurde; es waren davon alle Lebensalter und beide Geschlechter in gleicher Weise betroffen.

Betrachtet man die erkrankten Teile des lymphatischen Apparates in ihrer Gesamtheit, so wäre interessant zu wissen, ob vielleicht irgendein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und der Masse oder Lokalisation der Granulome besteht. Man kommt einer Lösung dieser Frage näher, wenn man die Zeitspanne zu bestimmen sucht, die zwischen dem Erscheinen von Lymphknotenschwellungen und dem Auftreten von Allgemeinerscheinungen liegt. Angewiesen auf die subjektiven Angaben und die Beobachtungen der Patienten selbst, ist man dabei natürlich Fehlerquellen ausgesetzt, die aber angesichts des schrittweisen Verlaufes der Krankheit und der daraus folgenden besseren Einprägung ins Gedächtnis des Kranken nicht allzu schwerwiegend zu sein brauchen. Ordnete man die Fälle nach dem Gesichtspunkt der eben genannten Zeitdifferenz, die keineswegs identisch sein soll mit der wohl kaum je berechenbaren Latenzzeit, so ließ sich folgende Gliederung aufstellen: Der eine Teil der Patienten hatte oft schon monatelang unter Allgemeinsymptomen wie Schwäche, Appetitlosigkeit usw. zu leiden, bis dann eines Tages Vergrößerungen der Lymphknoten bemerkt wurden; oft setzte mit diesem Ereignis noch eine weitere Verschlechterung ein. Andere Patienten bemerkten zugleich beim Eintreten von Krankheitsgefühlen, daß an irgendeiner Stelle Lymphknotenschwellungen aufgetreten waren. Die Mehrzahl der Kranken berichtete jedoch über eine umgekehrte Reihenfolge, daß zuerst ohne sonstige Beschwerden Tumoren an der Körperoberfläche auftraten, die über längere Zeit, eventuell unter abwechselnder Zunahme und Verkleinerung ihres Volumens, bestanden. Nicht selten dauerte diese Periode des chronischen, lokalisierten Lymphogranuloms über Jahre, bis dann doch schließlich das Allgemeinbefinden stark in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Die zuerst geschilderte Verlaufsart, bei der man annehmen muß, daß der Krankheitsprozeß sich lediglich vorwiegend innerhalb des Mittelfellraumes abspielte, ohne Metastasen in die außen gelegenen Lymphknoten zu setzen, könnte es nahelegen, die Ursache für den geschwächten Allgemeinzustand in krankhaften Vorgängen innerhalb des Thorax oder Abdomen zu suchen. Eine Bestätigung dieser Vermutung würden die Fälle bilden, bei denen trotz multipler Granulome an der Körperoberfläche sich der Patient besten Wohlergehens erfreute.

Die zahlreichen palpablen Lymphknotenschwellungen und die Tatsache, daß oft auch Mediastinaltumoren, die schon deutliche Verdrängungserscheinungen machten, keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens hervorriefen, lassen aber einmal irgendwelche Zu-

sammenhänge zwischen der Gesamtmasse der Granulome und der Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht erkennen; zum anderen weist das Vorhandensein eines Mediastinaltumors bei sonst gutem Wohlergehen darauf hin, daß für das Entstehen von Krankheitsgefühl in der Hauptsache uns bis jetzt unbekannte Vorgänge verantwortlich zu machen sind, die vielleicht auf immunbiologischem Gebiet liegen. Kruchen hat auch versucht, diesen sehr wahrscheinlich vorhandenen Veränderungen der Reaktionslage des Körpers Rechnung zu tragen, und hat den Verlauf der Lymphogranulomatosen in ein Stadium der Latenz, der Allergie und Anergie eingeteilt; damit ist allerdings, wie er selber zugibt, nicht viel geholfen, solange man keine Teste für die Immunitätsverhältnisse bei der Lymphogranulomatose kennt.

Die Tatsache, daß auch eine ganz frühzeitige chirurgische Entfernung oder Vernichtung durch Strahlenbehandlung nicht verhindern konnte, daß früher oder später doch neue Granulome irgendwo entstanden, fordert dazu auf, nach Herden zu fahnden, die latent irgendwo vorhanden sind und den Prozeß nicht zur Ruhe kommen lassen, und es liegt nahe, daß man diese bei der Aufstellung des Bestrahlungsplanes mit zu berücksichtigen sucht. Angesichts der Unmöglichkeit, die genaue Lokalisation dieser Herde herauszufinden, wäre es allerdings das einzig Folgerichtige, wenn man systematisch den gesamten Leib bestrahlte. Über diese Behandlungsmethode wurde schon an anderer Stelle berichtet.

Es ist jedoch schwer zu sagen, ob nicht doch eine alleinige Strahlenbehandlung der außen gelegenen Granulome den gleichen Erfolg hat, als wenn man einen nur hypothetischen Herd im Abdomen oder Thorax mit zu zerstören versuchen würde; denn wie schon oben gesagt, steht es fest, daß die Bestrahlung eines Lymphknotens auch zu regressiven Veränderungen bei anderen unbehandelten Granulomen führen kann, und es wäre durchaus denkbar, daß auf diese Weise ein günstiger Einfluß auch auf Herde im Inneren des Körpers ausgeübt wird.

Bei den Kranken der Medizinischen Klinik, bei denen nur nachweislich erkrankte Lymphknotenpakete bestrahlt wurden — nur in einem Fall versuchte man eine Ganzbestrahlung, die kurz ante exitum vorgenommen, aber ohne jeden Erfolg war —, gingen die Tumoren meist prompt zurück; oft aber auch mußte man eine längere Zeit warten, ehe man einen deutlichen Erfolg zu sehen bekam. Mehrere Mediastinaltumoren zeigten zu einem Termin, an dem man es eigentlich hätte erwarten können, keine Ansätze zur Verkleinerung, und erst nach Verlauf von 4—5 Wochen war eine Tendenz zum Rückgang zu erkennen. Presser hat auch darauf schon hingewiesen,

daß lymphogranulomatöse Mittelfellraumtumoren gegenüber den Lymphosarkomen oft nur langsam, aber dafür um so ausgiebiger sich verkleinern. Schultz berichtet, daß gelegentlich lymphogranulomatöse Mediastinaltumoren schlechte Reaktion auf Tiefenbestrahlung zeigten, indem sie nur nach längerem Zuwarten unwesentlich reagierten und dann bei Übergang zu infiltrierendem Wachstum ins Lungengewebe zum Tode führten.

Es war kaum möglich, die Stärke der Allgemeinreaktion mit Sicherheit vorauszubestimmen; die Verschiedenheiten der Reaktion waren wohl in erster Linie abhängig von der augenblicklichen Situation, in der sich die Patienten befanden. Ebensowenig ließ sich feststellen, wieweit dabei die Dosierung von Bedeutung war; man konnte aber unschwer erkennen, daß auch ein „Einschleichen" durch Beginnen mit kleinen Dosen oder durch der Tiefentherapie vorausgeschickte Bestrahlung der außen gelegenen Granulome die Lage nicht wesentlich ändern konnte. Gleichfalls war die Rolle, die konstitutionelle Faktoren dabei spielten, schwer zu präzisieren. Es war manchmal verblüffend, daß Astheniker oft die gleiche Dosierung besser oder mindestens ebenso gut vertrugen wie kräftig gebaute Individuen in einer ähnlichen klinischen Situation.

Leichte Katererscheinungen, die meist nach der ersten oder zweiten Bestrahlung auftraten, ließen sich kaum vermeiden. Schwerer wiegend waren in manchen Fällen Symptome, die nach Bestrahlungen des Mediastinums und besonders der Bauchorgane auftraten und in heftigen Brustschmerzen, starkem Erbrechen und schweren Durchfällen bestanden. Trat während der Behandlung ein Exsudat auf, so bedeutete das eine erhebliche Verschlechterung der Prognose; ebenso ließ sich bei schon vorhandenem Exsudat keine Verbesserung mehr erzielen. Ein lebensbedrohliches Ereignis, wie Erstickungsgefahr durch Drüsenoedem, wurde in keinem Fall beobachtet; im Schrifttum ist auch schon mehrfach darauf hingewiesen worden, daß man diese Gefahr seit der Veröffentlichung von Czepa zweifellos überschätzt hat.

Das Verhalten des Körpergewichtes, das unter gewissen Voraussetzungen als ein Indikator der Körperverfassung gelten kann und das vor allem den Vorteil der absoluten Meßbarkeit bietet, wies kaum etwas auf, das besonders auffällig gewesen wäre. In Fällen, die auf Röntgentherapie gut ansprachen, wurde am Ende der Serie, vielleicht infolge gesteigerter Wasserausscheidung durch Mobilisierung des Reticuloendothels, wie sie Kruchen beschrieb, meist eine leichte Gewichtsabnahme von 1—2 kg gemessen, oder es war auch schon eine deutliche Tendenz zum Ansatz festzustellen; die Patienten konnten dann mit einer Gewichtszunahme von 6—8 kg aus der Behandlung entlassen werden. Starke Gewichtsstürze, die verschiedentlich durch

Auftreten von Ascites oder Anasarka vertuscht wurden, zeigten meist das drohende Ende an.

Die Abmagerung, die im Laufe der Erkrankung regelmäßig eintritt, hat Holboll auf eine Erhöhung des Grundumsatzes, zum Teil bis 180 %, zurückgeführt; er beobachtete, daß bei eintretender Besserung nach Strahlenbehandlung dieser wieder herunterging, und hält seine andauernde Niedrighaltung für prognostisch günstig; er bemerkt aber, daß diese Steigerung des Ruhestoffwechsels durchaus nicht immer vorhanden sein muß. Auch Kruchen fand sie bei seinen Fällen nicht.

c) Temperaturen und Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Bei der Mehrzahl der Patienten, besonders bei denen, die schon längere Zeit an Lymphogranulomatose litten, war Fieber vorhanden; die Temperaturen hatten teils kontinuierlichen Charakter mit Tagesschwankungen zwischen 37/38 bis 38/39°, teils überwog die remittierende Form. Relativ gutartige Fälle, meist chronisch lokalisierter Art, die auch sonst ziemlich beschwerdefrei waren, zeigten keine Temperaturerhöhungen. Dieses günstige Bild konnte sich aber schnell ändern, indem eine plötzlich einsetzende Verschlechterung Auftreten von Fieber zur Folge hatte. Bei einigen Fällen wechselten 10—15-tägige Fieberperioden mit gleich langen oder kürzeren fieberfreien Intervallen ab; dieses chronisch-recidivierende Pel-Ebsteinsche Rückfallfieber soll vorwiegend bei retroperitonealer Lokalisation der Granulome vorkommen.

Auf Röntgenbestrahlung sprachen die fieberfreien Formen am besten an; Temperaturzacken, die fast regelmäßig nach der ersten oder zweiten Bestrahlung auftraten, gingen meist schnell vorüber, und die Patienten konnten im besten Allgemeinzustand wieder entlassen werden. Bei bestehendem Fieber trat im Verlauf einer Serie anfänglich ein weiterer Temperaturanstieg ein, dann aber gingen die Temperaturen allmählich auf subfebrile oder normale Werte zurück. Manchmal war es auffallend, wie Temperaturen, die anfänglich keine Neigung zum Rückgang zeigten, plötzlich nach Bestrahlung einer bis dahin unberücksichtigten Gegend — bei Mediastinaltumoren war es häufig der Oberbauch in Gegend der Magengrube — heruntergingen. Bei den Pel-Ebsteinschen Fieberperioden hatte man den Eindruck, als ob diese sich auch durch bezüglich der Felderwahl und Dosierung aktivstes Vorgehen in keiner Weise beeinflussen ließen. Auch bei völlig irregulärem Fieber, das ohnehin schon zu schlechter Prognose Anlaß gab, war kein Erfolg zu sehen.

In klinischen Arbeiten über die Lymphogranulomatose wird mehrfach auf eine erhebliche Beschleunigung der Blutsenkung hingewiesen; nach Kruchen ist diese auch im Anfang der Erkrankung bei nur geringem Fieber und gutem Allgemeinzustand mit einem Mittelwert von 80 mm/Std beträchtlich erhöht. Eine Zusammenstellung der in der Medizinischen Klinik bei der Aufnahme der Kranken gemessenen Senkungsgeschwindigkeiten ergab einen Durchschnitt von rund 60 mm/Std, von dem aber die einzelnen Zahlen zum Teil recht erheblich nach oben oder unten abwichen. Über diese Schwankungsbreite soll die untenstehende Tabelle Aufschluß geben, zu der jedoch ausdrücklich bemerkt sei, daß den einzelnen Zahlengruppen ganz verschiedene Krankheitstypen angehörten.

Das Verhalten der Temperaturdurchschnittswerte, bei denen eine gewisse Steigerung gleichlaufend mit der Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeiten unverkennbar ist, läßt sich so erklären, daß die niedrigen Temperaturdurchschnittswerte durch häufigeres Vorkommen von Fällen mit normalen Temperaturen neben Fällen mit hohem Fieber zustande kommen, während bei den höheren Durchschnittszahlen das Niveau der Einzelwerte sich einheitlicher hoch gestaltete. Das bedeutet also, daß bei fieberfreien Kranken die Blutsenkung kaum über den Mittelwert hinausging und daß auch hohes Fieber nicht unbedingt mit stark erhöhter Blutsenkung einherzugehen brauchte, daß aber zu Senkungsgeschwindigkeiten, die erheblich über den Mittelwert hinausgingen, eine Temperaturerhöhung unbedingt gehörte. Im allgemeinen war bei starker Anämie auch die Blutsenkung erheblich beschleunigt; nebenstehende Tabelle zeigt jedoch, daß auch bei normalen oder mäßig anämischen roten Blutwerten eine wesentlich über den Mittelwert hinausgehende Beschleunigung möglich ist und daß auch bei hochgradiger Anämie die Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht immer den Mittelwert zu überschreiten braucht. Irgendein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Stadium und Charakter der Lymphogranulomatose und Blutsenkung ließ sich, wie schon angedeutet, nicht finden; denn daß die Blutsenkungen vor dem Tode fast ausschließlich über dem Mittelwert lagen, ist in Anbetracht der auch zu anderer Zeit oft stark erhöhten Zahlen bedeutungslos.

So wenig aufschlußreich die Messung der Blutsenkung schon war, so ließen sich noch weniger Schlüsse ziehen aus ihrem Verhalten bei der Röntgentherapie. Bemerkenswert erscheint lediglich, daß bei den Veränderungen, die in einem Steigen oder Sinken der Blutsenkung bestanden, ein Heruntergehen viel häufiger und von weit größerem Ausmaß war als eine Steigerung. Auch Reisner (zit. nach Schultz) erwähnt, daß in einigen Fällen mit der einsetzenden klinischen Besserung ein Rückgang der Blutsenkung einherging.

Blutsenkungsgeschmeidigkeit in mm/Std	→ 10	→ 20	→ 30	→ 40	→ 50	→ 60	→ 70	→ 80	→ 90	→ 100	→ 110	→ 120	→ 130	→ 140
Zahl der Fälle	4	6	6	2	3	6	2	3	6	2	3	2	1	1	1
Entsprechende Temperaturen	37,75 36,5 36,25 37,5	36,5 36,75 37,5 38,75 36,5 38,5	36,25 37,5 38 36,25 37 36,5	37,25 36,5	37,25 36,5 37	37,5 36,0 36,5 38,5 37 37	37,25 36,5	37,5 38 37,7	38,5 37,5 38,5 37 37 37,25	37,5 36,5	37,75 38 39,5	38,5 38	38	37,5	38,5
Temperatur-Durchschnittswerte	37,0	37,4	36,9	36,9	36,9	37	36,8	37,7	37,6	37	38,4	38,2	38	37,5	38,5
Hbg.- und Erythrozythenwerte	3,4 63 4,2 76 5,3 100 4,2 80	— — 4,5 79 3,6 64 3,5 86 4,2 85 4,0 63	5,5 90 2,3 60 4,3 68 4,3 70 5,0 80 4,5 97	3,8 65 4,4 95	5,3 82 5,2 86 4,6 84	5,1 86 4,6 100 3,8 81 4,5 85 4 2 90 4,5 80	2,7 50 4,6 72	3,7 50 4,5 70	3,5 67 3,7 59 3,8 60 4,4 46 3,7 58 4,2 77	4,7 80 4,2 85	2,5 52 4,5 91 4,0 75	3,7 70 4,0 63	2,6 45	3,5 60	2,3 28
Hbg.- und Eryth.-Durchschnittswerte	4,3 79,7	3,9 75,4	4,3 77,5	4,1 80	5,0 84	4,45 87	3,6 61	4,1 60	3,9 61	4.4 82,5	3,3 72,6	3,8 66.5	2,6 45	3,5 60	2,3 28

Man kann also sagen, daß auch die Blutsenkung keinen Einblick in die Wirkungsweise der Strahlenbehandlung gibt, sondern nach unseren heutigen Kenntnissen lediglich auf eine Vermehrung der Globuline im Serum hinweist.

d) Diazoreaktion.

Für die Differentialdiagnose wird allgemein der Diazoreaktion eine besondere Bedeutung beigemessen. Tschilow vertritt auf Grund seiner Untersuchungen die Ansicht, daß ein positiver Ausfall die Diagnose zwar sichert, aber nicht unbedingt beweist, und daß eine negative Diazoreaktion eine Lymphogranulomatose nicht mit Sicherheit auszuschließen braucht.

Eine Zusammenstellung aus dem Material der Medizinischen Klinik, zu der ausschließlich nur Fälle herangezogen wurden, bei denen die Diagnose durch histologische Untersuchungen absolut gesichert war, hatte das Ergebnis, daß von 27 Lymphogranulomatosen nur 6 auf Anhieb eine positive Diazoreaktion zeigten; in 3 Fällen fiel die Probe erst negativ aus, und erst nach Monaten mit oft 2 oder 3 gleichfalls negativen Zwischenergebnissen wurde sie positiv. Umgekehrt war bei drei anderen Patienten die Reaktion zuerst positiv, um dann bei Wiederholung eventuell schon nach 3—8 Tagen negativ zu sein. Die restlichen 15 Fälle, bei denen die Probe meist nur einmal angestellt war, waren negativ.

Dies Ergebnis bringt deutlich zum Ausdruck, daß die Diazoreaktion sich im Einzelfall vollkommen unstabil verhält, und läßt es angebracht erscheinen, bei negativem Ausfall der Probe diese mehrmals zu wiederholen. Die Beobachtung von Tschilow, daß nach Röntgenbestrahlung eine vorher negative Diazoreaktion positiv wurde oder Verstärkung einer schon vorhandenen Diazoprobe eintrat, fand bei dem von uns untersuchten Material keine Bestätigung. Negative Reaktionen, von denen zwei den schon genannten 15 negativen Fällen und je eine den Fällen mit wechselnden Ergebnissen angehörten, blieben auch bei ihrer Wiederholung unmittelbar nach einer Bestrahlungsserie weiterhin negativ. Bei einem Patienten, bei dem allerdings die nahezu sichere Diagnose durch histologische Untersuchung nicht bestätigt worden war, wurde sogar eine vorher positive Diazoreaktion nach Bestrahlung negativ. Es gelang also nicht, eine positive Diazor. quasi zu provozieren, was an sich als ein Unterscheidungsmerkmal gegenüber tuberkulösen, karzinomatösen und sarkomatösen Lymphknotentumoren wünschenswert wäre.

Daß bei Erkrankungen der Leber und Nieren entsprechende chemische Körper im Harn auftraten, sei nur kurz erwähnt; ihr Nach-

weis allein hatte mehr eine organdiagnostische Bedeutung, ohne jedoch Auskunft darüber zu geben, ob eine spezifische Veränderung der Organe oder nur eine Schädigung durch den Krankheitsprozeß vorlag. Das vermehrte Auftreten von Harnsäure, Stickstoff und Phosphorsäure im Harn wird durch den vermehrten Zellzerfall im erkrankten Gewebe und die dadurch frei werdende Nukleoproteide bedingt; Versuche einiger Autoren, daraus biologische Meßmethoden für die Dosishöhe abzuleiten, ergaben keine brauchbaren Resultate (Schultz, E.-G.).

e) Blutbild.

Der anatomische Befund läßt von vornherein keine spezifischen Änderungen des Blutbildes erwarten, da weder eine Proliferation des myeloischen noch des lymphatischen Apparates nachweisbar ist, höchstens eine Beeinträchtigung der Blutbildung als Folge des Krankheitsprozesses (Sternberg). Zudem wird die Aufstellung einer Norm erschwert durch Unregelmäßigkeiten, wie sie durch Sekundärinfekte und andere nicht zum eigentlichen Krankheitsbild gehörende Veränderungen hervorgerufen werden. Daher sind auch die Ansichten in den Veröffentlichungen teilweise recht uneinheitlich. Man versucht aber immer wieder aus dem Bedürfnis, Anhaltspunkte für Prognose und Therapie zu gewinnen, die gefundenen Zahlen in ein bestimmtes System einzuordnen.

Ein Vergleich der im Schrifttum beschriebenen Befunde mit dem eigenen Zahlenmaterial gestattete, das Verhalten des weißen Blutbildes folgendermaßen zu charakterisieren: Im Anfang der Erkrankung wurden fast normale Leukozytenwerte gezählt, die aber eine deutliche Tendenz zur Leukozytose zeigten; dabei bestand bei den wenigen Kranken, die früh genug in Behandlung der Medizinischen Klinik kamen, im Differenzbild eine relative und absolute Lymphozytose; Kruchen sah allerdings auch Anfangsstadien, bei denen das nicht der Fall war.

Im weiteren Verlauf gab es bei chronischen Fällen vorwiegend erhöhte Leukozytenzahlen (10—20 000) die aber häufig erheblichen Schwankungen ausgesetzt waren, ohne daß dabei jedoch eine Parallelität mit dem Verhalten der Temperaturen deutlich zutage trat. Bei den durch Abkürzung des zweiten (allergischen) Stadiums schnell verlaufenden Lymphogranulomatosen wurde manchmal, bei hochfiebernden Lymphogranulomatosen mit vorwiegender Beteiligung der Bauchorgane wurde regelmäßig eine deutliche Leukopenie mit starker Linksverschiebung gezählt. Die relativen Lymphozytenwerte waren zum Teil schon etwas erniedrigt (Durchschnittswert 19 %), besonders

stark gesunken aber bei den Fällen mit Leukopenie. Die absoluten Zahlen waren, abgesehen von den Fällen mit niedrigen Gesamtleukozytenzahlen, noch deutlich erhöht. (Mittelwert 2 200; normal 1 400 bis 1 700).

Im Differenzbild sind die Eosinophilen nach Ansicht des einen (Bracaloni) überhaupt nicht, des anderen nur selten (Klima) oder nur vorübergehend (Kruchen), wieder anderer (Chaoul u. Lange) nur während der Strahlenbehandlung erheblich vermehrt. Eine Zusammenstellung aus dem Material der Medizinischen Klinik ließ erkennen, daß eine augenblicklich vorhandene Eosinophilie nach einiger Zeit wieder auf einen normalen Wert bis zur Eosinopenie zurückgehen konnte. Bei 53 Patienten war, manchmal aber nur vorübergehend, in 16 Fällen (= 30 %) eine relative (Durchschnittswert 7,3 %) und absolute Eosinophilie (Mittelwert 895; normal 140—280) vorhanden. Bei besonderer Berücksichtigung der absoluten Zahlen, wie Aubertin empfohlen hat, kamen noch 10 Fälle mit einer absoluten (Mittelwert 370), aber ohne eine relative Eosinophilie (Mittelwert 2,5 %) hinzu. Im ganzen war also bei 26 von 53 Fällen (= 49 %) eine absolute Vermehrung der Eosinophilen vorhanden. Zeitweilig waren im Differenzbild auch die Monozyten erhöht, wobei man aber nicht sagen konnte, daß das vorwiegend bei hohen Gesamtleukozytenwerten der Fall war.

Während der Strahlenbehandlung gingen die Leukozytenzahlen fast durchweg herunter, manchmal mit leichter Linksverschiebung und ansteigenden Monozyten, um dann aber nach oder schon während der Bestrahlung langsam wieder anzusteigen. Ebenso verhielten sich die Lymphozyten, wobei aus erklärlichen Gründen die absoluten Zahlen meist stärker als die relativen sanken und auch eine gewisse Erholung nach der Behandlung unverkennbar war; in einigen Fällen stiegen die relativen Lymphozytenwerte, während ein gleichzeitiges Sinken der absoluten Zahlen erst den wahren Sachverhalt klarlegte. Nicht so einheitlich verhielten sich die Eosinophilen, deren relative und absolute Werte nach der Strahlentherapie meist anstiegen, zuweilen aber auch heruntergingen. Wenn auch das vermehrte Vorhandensein von Eosinophilen auf einen protrahierten Verlauf der Lymphogranulomatose hindeutete, so konnte man doch nicht sagen, daß ihr Ansteigen oder Sinken unter der Strahleneinwirkung die Prognose in jedem Fall besserte bzw. verschlechterte.

Im letzten Stadium waren die Leukozytenzahlen oft erniedrigt (2 000—5 000), ebenso häufig aber auch stark erhöht, wobei es sich jedoch schwer sagen ließ, ob für die Leukozytose vielleicht irgendwelche Sekundärinfekte verantwortlich waren. Ein einheitliches Verhalten zeigten die relativen Lymphozytenwerte, die fast immer erheb-

lich unter der Norm lagen (bis 3 %), während der Durchschnittswert der absoluten Zahlen zwar erniedrigt war, sich aber aus begreiflichen Gründen doch noch mehr in Nähe des unteren Grenzwertes aufhielt. Eosinophile waren überhaupt nicht oder nur spärlich vorhanden.

Nach Strahlenbehandlung gingen in diesem Stadium die Zahlen wiederum herunter, danach zeigten sich aber kaum Ansätze zur Erholung des Blutbildes, höchstens, daß noch kurz vor dem Tode die Leukozytenwerte plötzlich stark wieder anstiegen. Bisweilen war es auch, als ob die Fassade eines bis auf geringe Lymphopenie scheinbar normalen Blutbildes durch Strahleneinwirkung zerstört wurde und ein Blutbild zum Vorschein kam, das das baldige Ende erwarten ließ.

Das rote Blutbild konnte sich je nach der Lage des Falles unter geeigneter Therapie kürzere oder längere Zeit auf normalem oder mäßig anämischem Werte halten. Bei der Röntgentherapie blieb es im wesentlichen stabil, manchmal trat ein leichtes Steigen oder Sinken von Hbg und Erythrozyten ein. Kam es aber innerhalb kurzer Zeit zu einer erheblichen Verschlechterung, so ließ sich die drohende schwere Anämie auch durch therapeutische Maßnahmen wie Bluttransfusionen nicht hinausschieben.

Die zur Erklärung der Veränderungen des weißen Blutbildes aufgestellten Theorien sind keineswegs befriedigend. Die Eosinophilie betrachtet man allgemein als Ausdruck einer Anaphylaxie gegen parenteral abgebautes Eiweiß. Das Zustandekommen der Leukopenie versucht Frank mit dem Einfluß von antileukopoetisch wirkenden Leukospleninen zu erklären, die von den Hyperplasien der Pulpazellen, die die spezifischen Gewebsveränderungen der Milz begleiten, produziert werden. Die Lymphopenie läßt sich bei dem großen Reichtum des Körpers an Bildungsstätten für Lymphozyten auch nicht allein auf eine mechanische Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch Granulationsgewebe zurückführen.

Schmidt-Weyland denkt an eine toxische Schädigung und führt zum Beweise die Beobachtung Steindls an, der nach Resektion eines Granuloms die Lymphozytenzahlen ansteigen sah; auch Kruchen lehnt die Verdrängungstheorie ab mit dem Hinweis, daß nach Therapie wie auch spontan eine Besserung der Lymphozytenwerte aufgetreten sei.

f) Krankheitsdauer.

Eine Heilung der Lymphogranulomatose wurde bisher wohl kaum je beobachtet; man sucht daher durch die Therapie als Optimum eine möglichst lange Rezidivfreiheit und Lebensdauer zu erzielen. Um ein einwandfreies Urteil über den Behandlungserfolg zu ermöglichen,

dürften im individuellen Verlauf keine so großen Unterschiede bestehen wie gerade bei der Lymphogranulomatose, und es müßten zum Vergleich auch völlig unbehandelte Fälle vorliegen.

Voorhoeve suchte diesen Mangel an einer fixen Norm auszugleichen, indem er bei seinen Patienten die wahrscheinliche Lebensdauer für den Fall der Nichtbehandlung auf Grund des Krankheitsbildes zu schätzen suchte, und errechnete so eine Lebensverlängerung durch Röntgentherapie um 2,3 Jahre. Wenn auch diese Methode nicht als ideal bezeichnet werden kann, so stimmt doch ihr Ergebnis im Prinzip mit der Ansicht der meisten Autoren überein, die ebenfalls der Röntgenbehandlung eine lebensverlängernde Wirkung zusprechen, ohne allerdings dafür sichere Beweise vorbringen zu können. Man beschränkt sich darauf, die durchschnittliche Lebensdauer vom Manifestwerden der Erkrankung bis zum Exitus auszurechnen, und es ist hierüber auch schon reichliches Zahlenmaterial zusammengetragen worden.

Als mittlere Krankheitsdauer fanden bei ihren Patienten:

zit. nach Kruchen:

Schultz	37 Monate	
Schiffner	132 Monate	wohl Ausnahmen
Meyer	84—132 Monate	wohl Ausnahmen
Chaoul u. Lange	36 Monate	(19 Mon. bis 6 Jahre)
Naegeli	24— 36 Monate	
Schneider-Mattik	31 Monate	
Holthusen, Ziegler, Kruchen	24 Monate	
Klewitz u. Lullies	20 Monate	

Nach amerikanischen Statistiken lebten von 135 Fällen 9 % über 60 Monate. Die rezidivfreien Zeiten, die nach allgemeiner Ansicht immer kürzer werden im Verlauf der Krankheit, belaufen sich nach:

Wierig auf höchstens 6 Monate bis 24 Monate (zwischen 1—36 Mon.)

Brugmann auf durchschnittlich 7 Monate

Chaoul-Lange auf 7 Monate bis 36 Monate (durchschnittl. 30 Mon.)

Die Zeiten der Krankheitsdauer bei den Patienten der Medizinischen Klinik sind in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt. Leider ließ sich nicht in allen Fällen der Verlauf der Lymphogranulomatose bis zum Ende verfolgen, da sehr häufig der Exitus nicht in der Klinik eintrat und erst durch Anfrage bei den Angehörigen das Sterbedatum in Erfahrung gebracht werden mußte. Die Ähnlichkeit mit den spezifisch chronischen Infektionskrankheiten, die die Lympho-

Alter	11—15		16—20		21—25		26—30		31—35		36—40		41—45		46—50		51—55		56—60		61—65		66—70	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Krankheitsdauer in Monaten	14	40			33 16 11 52½ 29 16¾	50½ 72½	24 17 5 33 7 63 13½ 16	42 19½ 21·½	12	29 12½ 80	86 75 6	10	36½ 7 62½ 14 4½		12½	25 8	25	32	19	24	16½ 20		2	
Mittlere Krankheitsdauer	14	40			26½	61	22	28	12	40½	56	10	25		12½	16½	25	32	19	24	18¼		2	
	27				44		25		26		33		25		15		28		21		18		2	

Durchschnittliche Krankheitsdauer 24 Monate = 2 Jahre.

granulomatose besonders im späteren Verlauf zeigt, läßt eine exakte Berechnung von rezidivfreien Zeiten, wie sie bei malignen Tumoren üblich ist, nicht zu. Wenn man die Dauer zu bestimmen sucht, in der die Patienten sich einigermaßen wohl fühlten, so daß sie klinische Behandlung nicht in Anspruch zu nehmen brauchten, so erhält man als „rezidivfreie Zeit" 1 Monat bis 1 Jahr (durchschnittlich 6 Mon.). Bei dem verhältnismäßig kleinen Zahlenmaterial läßt sich schwer sagen, ob die Lymphogranulomatose in einem bestimmten Lebensalter besonders schnell oder besonders chronisch zu verlaufen pflegt.

Die etwas höhere durchschnittliche Krankheitsdauer bei den weiblichen Individuen ist vielleicht nur ein Zufallsbefund, aber immerhin bemerkenswert.

Ob durch Röntgentherapie eine Lebensverlängerung erzielt werden kann, ist aus Gründen, die schon genannt wurden, nicht sicher zu entscheiden. Auf die Errechnung des Wertes der tatsächlichen Verlängerung der Lebensdauer durch Röntgenbestrahlung gegenüber dem Werte bei nicht erfolgter Strahlenbehandlung wurde verzichtet, da diese Wahrscheinlichkeitswerte einen zu subjektiven Charakter tragen. Die untenstehende Tabelle gestattet lediglich die Folgerung, daß die Strahlenbehandlung bei schnell verlaufenden Fällen keinen Erfolg hat, wenn nicht sogar das Ende dadurch beschleunigt wird. Es sieht zwar manchmal so aus, als ob ein frühes Einsetzen der Therapie gewisse Vorteile mit sich bringt, aber man kann sich doch nicht ganz dem Eindruck entziehen, als ob die Lebensdauer in erster Linie von der Gutartigkeit oder Malignität des Prozesses und von der Konstitution des Patienten abhängig ist, wenn auch eine momentane Besserung, besonders bei lebensbedrohlichen Erscheinungen, durch die Therapie unbestreitbar feststeht.

Lebensalter (Jahre)	♀ ♂	Zeit vor der Behandlung (Monate)	Zeit während der Behandlung (Monate)	Gesamtdauer der Krankheit (Monate)	Lebensalter (Jahre)	♀ ♂	Zeit vor der Behandlung (Monate)	Zeit während der Behandlung (Monate)	Gesamtdauer der Krankheit (Monate)	Lebensalter (Jahre)	♀ ♂	Zeit vor der Behandlung (Monate)	Zeit während der Behandlung (Monate)	Gesamtdauer der Krankheit (Monate)
11	♂	12	2	14	28	♂	$2^1/_4$	$4^3/_4$	7	43	♂	3	4	7
15	♀	36	4	40	28	♀	6	$13^1/_2$	$19^1/_2$	43	♂	4	$58^1/_2$	$62^1/_2$
21	♀	9	$41^1/_2$	$50^1/_2$	29	♂	12	51	63	45	♂	$1^1/_2$	$12^1/_2$	14
21	♀	$30^1/_2$	42	$72^1/_2$	30	♂	$6^1/_2$	7	$13^1/_2$	45	♂	1	$3^1/_2$	$4^1/_2$
22	♂	9	24	33	30	♀	18	$3^1/_2$	$21^1/_2$	47	♀	24	1	25
23	♂	2	14	16	30	♂	6	10	16	48	♀	2	6	8
23	♂	$2^1/_2$	$8^1/_2$	11	31	♀	3	26	29	49	♂	12	$^1/_2$	$12^1/_2$
24	♂	48	$4^1/_2$	$52^1/_2$	35	♂	11	1	12	54	♀	12	20	32
24	♂	16	13	29	35	♀	$1^1/_4$	$11^1/_4$	$12^1/_2$	54	♂	24	1	25
25	♂	7	$9^3/_4$	$16^3/_4$	35	♀	24	56	80	56	♀	24	0	24
26	♀	3	39	42	38	♀	6	4	10	60	♂	12	7	19
26	♂	5	19	24	40	♂	2	84	86	61	♂	5	$11^1/_2$	$16^1/_2$
27	♂	10	7	17	40	♂	72	3	75	62	♂	6	14	20
27	♂	3	2	5	40	♂	5	1	6	66	♂	2	—	2
27	♂	28	5	33	41	♂	2	$34^1/_2$	$36^1/_2$					

IV. Andere Behandlungsmethoden.

Die nicht ganz befriedigenden Resultate, die man mit der Röntgentherapie erzielte, gaben Veranlassung, auch andere Wege in der Behandlung der Lymphogranulomatose zu versuchen.

Das tumorartige Aussehen legte natürlich eine chirurgische Therapie außerordentlich nahe, aber die Ergebnisse entsprachen nicht den Erwartungen, und man begann sogar, dem Verfahren neben der Aussichtslosigkeit auch eine große Gefährlichkeit zuzusprechen, da man eine Mobilisation des Krankheitsprozesses durch den Eingriff fürchtete. Heute weiß man aber, daß nach Exstirpation keine ungünstigen Folgen zu erwarten sind, wenn man auch mit einem Heilungserfolg kaum rechnet. Nur bei isolierten Granulomen im Abdomen wird eine möglichst frühzeitige Entfernung mit nachfolgender Bestrahlung von eventuell stehen gebliebenen kranken Lymphknoten aus therapeutischen und diagnostischen Erwägungen empfohlen (Pamperl und Terplan).

Vor der Röntgenaera war die Arsenbehandlung das Mittel der Wahl, seitdem Billroth über gute Erfahrungen bei den Pseudoleukämien berichtet hatte. Auch heute noch wird es allgemein, so auch in der Medizinischen Klinik, neben der Röntgentherapie, besonders in den Intervallen zwischen den Serien, angewandt; ob es jedoch an Wirksamkeit dieser gleichkommt, darüber sind die Meinungen geteilt. Wierig sah von einer ausschließlichen Arsenmedikation keinen Erfolg; Schittenhelm dagegen hatte zuweilen den Eindruck, daß er mit ihr in Verbindung mit einer möglichst guten Allgemeinbehandlung dasselbe erreichte wie mit der Bestrahlung. Auch Ziegler sah nach Arsenbehandlung ein Kleinerwerden selbst großer Tumoren und Besserung des Allgemeinbefindens.

Die Erfolge bei der Röntgentherapie ließen auch Versuche mit Radium angebracht erscheinen, und einige Kliniker geben diesem, vor allem für die oberflächlichen Granulome, den Vorzug.

Kraus, Schramek, Desjardin, Bowing und Aikins, die Radium per distance und intratumoral anwandten, sahen dabei allerdings keine Vorteile. Dautwitz dagegen berichtete über glänzende Erfolge auch bei schon röntgenrefraktären Fällen. Auch Jagić und Spengler empfahlen die Radiumtherapie warm, da sich geringe Katererscheinungen und guter Einfluß auf den Allgemeinzustand dabei zeigten, und wollten diese möglichst auf Fälle mit lebensbedrohlichen Verdrängungserscheinungen beschränkt wissen. Falta, Kriser und Zehner glaubten mit Anlage von radioaktiven Depots durch Thoriuminjektionen wiederholt Besserungen erzielt zu haben, während Billich bei intravenöser Verabreichung von radioaktiven Stoffen zwar ein besseres Ansprechen auf Röntgentherapie, im übrigen aber keine wesentlichen Vorteile erreichen konnte. Zur Hebung der Strahlenausbeute werden die an Dextrose gekoppelten Jod-Cerverbindungen Introcid und Dextrocid empfohlen. Nach Fuss soll dadurch die bei Röntgentherapie erforderliche Dosis herabgesetzt werden; derselbe Autor unternahm auch einen völlig erfolglosen Versuch mit Bucky-Grenzstrahlen in einer Dosierung von ein Drittel HED.

Bei der Ultraviolettbestrahlung, von der natürlich keine direkte Wirkung auf die Granulome zu erwarten ist, soll nach Ansicht Wierigs der Vorteil in einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung, Herabsetzung des Blutdruckes und Verschiebung des Differenzbildes zu Gunsten der Lymphozyten liegen. Ob ein durch kombinierte Behandlung mit Höhensonne und Röntgenstrahlen erzielter besonders guter Erfolg Lahmanns auf Konto der einen oder anderen Strahlungsart zu setzen ist, läßt sich schwer entscheiden. Bei einem 23jährigen Patienten der Medizinischen Klinik, der schon längere Zeit mit Röntgenstrahlen behandelt worden war und dem man wegen seines schlech-

ten Allgemeinzustandes eine weitere Strahlentherapie im Augenblick nicht zumuten konnte, wurde ein Versuch mit systematischer Höhensonnenbestrahlung unternommen. Daraufhin trat eine merkliche Besserung des Allgemeinbefindens ein, und ein Drüsenpaket am Halse, das vor kurzem aufgetreten war, ging völlig zurück, die erhöhten Temperaturen mußten jedoch durch Pyramidon heruntergedrückt werden. Das Blutbild zeigte keine wesentlichen Veränderungen, abgesehen von dem Wiederauftreten von 1—2 % Eosinophilen. Drei Monate später starb jedoch der Kranke.

Zusammenfassung.

Unter dem Krankengut der Medizinischen Klinik in Halle/S. wurden 63 Fälle von Lymphogranulomatose genauer beobachtet; eine zusammenfassende Betrachtung ergibt folgendes:

1. Von den Erkrankten waren rund ⅔ männlichen und ⅓ weiblichen Geschlechts. Die Mehrzahl stand zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr.

2. Den größten Anteil bildeten Patienten, bei denen vorwiegend der Mittelfellraum und Hals-, bzw. Achsellymphknoten von lymphogranulomatösen Veränderungen betroffen waren; häufig war eine abdominelle Beteiligung nicht mit Sicherheit auszuschließen. Daß die Bauchorgane allein befallen waren, wurde nur in wenigen Fällen beobachtet.

3. Die Allgemeinsymptome hatten oft auffallende Ähnlichkeit mit denen der Tuberkulose.

4. Nach Tiefenbestrahlungen, die im allgemeinen ohne wesentliche Beschwerden vertragen wurden, gingen die Lymphknotentumoren gut zurück, manchmal jedoch erst nach einiger Zeit (4—5 Wochen).

5. Die Allgemeinreaktion ist in erster Linie abhängig von der klinischen Situation, in zweiter Linie von der Konstitution des Patienten und der Höhe der Dosis.

6. Bestehende Temperaturerhöhung ging unter der Bestrahlung nach vorübergehendem Anstieg auf normale Werte zurück; nicht oder nur wenig zu beeinflussen waren die Fälle mit völlig irregulärem Fieber und die Pel-Ebsteinschen Fieberperioden.

7. Das Verhalten der Blutsenkungsgeschwindigkeit bot keinen Anhalt für Prognose und therapeutischen Effekt.

8. Die Diazoreaktion war nur bei einem Teil der Patienten positiv und verhielt sich im Einzelfall unstabil; die Provokation einer positiven Diazoreaktion durch Tiefenbestrahlung wurde nicht beobachtet.

9. Der Blutstatus zeigte ein wenig einheitliches Bild, so daß aus ihm und seinem Verhalten bei der Strahlenbehandlung eindeutige Schlüsse in jedem Falle nicht gezogen werden konnten.

10. Nach Beginn der Erkrankung lebten die Patienten durchschnittlich noch 2 Jahre; die rezidivfreie Zeit betrug durchschnittlich 6 Monate.

11. Bei schnell verlaufenden Lymphogranulomatosen ist die Strahlenbehandlung zwecklos. Wahrscheinlich hat ein frühes Einsetzen der Röntgentherapie gewisse Vorteile, jedoch ist die Prognose wohl vorwiegend abhängig von der Gutartigkeit oder Malignität des Krankheitsprozesses. Bei Lokalisation von lymphogranulomatösen Veränderungen an lebensgefährdenden Stellen ist eine Tiefenbestrahlung das Mittel der Wahl.

Am Schluß meiner Ausführungen sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Cobet für die freundlichen Ratschläge und Anweisungen, sowie Herrn Dr. Haring für die gütige Überlassung des Themas und die Förderung, die er meiner Arbeit angedeihen ließ, zu danken.

Ich versichere hierdurch an Eides Statt, daß ich der selbständige Urheber der vorgelegten Arbeit:

„Bericht über 63 Fälle von Lymphogranulomatose unter besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie"

bin, daß ich andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich fremder Hilfe nicht bedient habe, und daß ich die aus anderen Schriften ganz oder annähernd wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere gleichzeitig, daß die Dissertation einer anderen Fakultät noch nicht vorgelegen hat.

Halle (Saale), am 30. April 1938.

Helmut Deicke.

Schrifttum.

Die mit *) bezeichneten Arbeiten sind Referate aus dem „Kongreßzentralblatt für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete."

Aikins: Americ. journ. of roentgenol. a. radium therapy 1923 (zit. bei Wierig).

Aubertin, Ch.: Blutbild bei maligner Lymphogranulomatose. Paris med. Jg. 17 Nr. 27 S. 30—33. 1927.
*) Bd. 47 S. 307.

v. Baumgarten: Münch. med. Wochenschrift 1924 S. 1545 (zit. bei Sternberg).

Barrett u. Bond: Serumbehandlung der Hodgkinschen Krankheit.
*) Bd. 73 S. 219.

Billich, H. U.: Zur Röntgenbestrahlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie Bd. 38, 1930 S. 141—146.

Billings u. Rosenow: Journ. of americ. med. assoc. 61 S. 2122 (zit. bei Sternberg).

Billroth: zit. bei Kruchen I S. 640.

Bohnenkamp, H.: Zur Frage der Hodgkinschen Lymphogranulomatose. Klin. Wochenschrift Jg. 15, 1936. Nr. 29 S. 1025—1028.

Bowing: Journ. of radiology 1921 (zit. bei Wierig).

Bozzolo: Mitteil. aus der Turiner Akad. 1904 (zit. von Brugmann nach P. Krause, Dtsche med. Wochenschr. 1905 S. 691.

Bracaloni, E.: Über den morphologischen Blutbefund beim malignen Granulom. Riv. Clin. med. 30, S. 283—301 u. 340—353. (1929).
*) Bd. 54 S. 793.

Brandt, M.: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatose.
*) Bd. 54 S. 792.

Brotolocci: Policlinico. 1935. 283 (zit. bei Schilling).

Brugmann, W.: Lymphogranulomatose und Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie Bd. 22, 1926 S. 280—288.

Bunting u. Yates: Arch. of int. Med. 12 S. 236 (zit. bei Sternberg).

Busni, Natalia: Ein Beitrag zur Ätiologie der Lymphogranulomatose.
*) Bd. 51 S. 489.

Ceelen u. Rabinowitsch: Zeitschr. f. Tbc.-Forschung 1917 Bd. 27 S. 175 (zit. bei Sternberg und Schilling).

Chaoul u. Lange: Röntgenbestrahlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie Bd. 15 S. 620—623.

Cohnheim: Virchows Archiv für pathol. Anat. u. Physiol. III, 451. 1865. (zit. bei Sternberg und Schilling).

Czepa: Strahlentherapie Bd. 12. 1921. S. 239. (zit. bei Wierig).

Dalla Volta, A.: Ätiol. und pathol. Fragen bei malignen Granulomen. Regreß. Veränderungen u. Pseudoparasidismus im Sternbergschen Gewebe.
*) Bd. 42 S. 592.
Dautwitz, F.: Radiumbehandlung bei Erkrankung der Blutbildungsstätten. Wiener Klin. Wochenschr. Jg. 41. 1928. Nr. 2 S. 62—64:
— Lymphogranulomatose u. Radiumbestrahlung. Strahlentherapie Bd. 25. 1927. S. 375—401.
Desjardin: Journ. of radiology 1923 (zit. bei Wierig)
Dietrich: Folia haemat. 13 S. 43 (zit. b. Schmidt-Weyland).
Falta, Kriser, Zehner: Über Behandlung von Lymphdrüsentumoren mit Thorium
Med. Klinik 1913 Nr. 37 (zit. b. Ziegler u. Wierig).
Fischer: zit. bei Kruchen II.
Franck: Berliner Klin. Wochenschrift 1916 Nr. 21 (zit. bei Wierig).
Fraenkel u. Much: Münch. med. Welt 1900 H. 13.
— Z. f. Hyg. 1910 Bd. 67 (zit. bei Schmidt-Weyland).
— Z. f. Hyg. 1925 Bd. 99 (zit. bei Sternberg).
Fraenkel, E.: Handb. Lubarsch-Hencke 1926 Bd. I S. 349 zit. bei Graeff u. Schilling).
Friedemann, N.: Brit. med. J. 1933. II 1110 (zit. b. Schilling).
Fuß: Strahlentherap. Bd. 26 S. 669 (zit. n. Jacobs).
Gans, O. u. Ellinger, Ph.: Zur Analyse der Röntgenstrahlensensibilisierung durch Thoriumsalze.
*) Bd. 43 S. 202.
Gilbert, R.: Die Behandlung der malignen Granulomatose mit Röntgentiefenbestrahlenbehandlung.
*) Bd. 54 S. 218.
Gordon: Brit. med. J. 1933 I 641; 1934 I 635 (zit. bei Schilling, Bohnenkamp und Uhlenhuth).
Govers: zit. bei Kruchen II.
Graeff: Zur Pathogenese der Lymphogranulomatose. Dt. Med. Wochenschrift. Bd. I 1935 S. 450—452.
Grumbach, A.: Experim. Stud. über d. Ätiol. des Lymphogranuloms. Frankf. Z. f. Pathol. Bd. 31 S. 530—567.
*) Bd. 40 S. 73.
Hamdi u. Sevki: Ergebnisse histol. u. bakteriol. Untersuchungen bei malignem Granulom. Schweiz. med. Wschr. 1931 I 43—44.
*) Bd. 60 S. 687.
Harbitz, Fr.: Maligne Lymphogranulomatose, Prodrome, abortive Formen atypische Bilder.
*) Bd. 56 S. 110.
Herxheimer: Brauers Beitr. z. Klin. d. Inf. 1914 Bd. 2 S. 349.
Hittmair-Lutze-Hönlinger: Über Lymphogranulomatose.
Wiener Klin. Wochenschr. 1924 Nr. 7 u. 8 S. 159 und 160.
Hodgkin: Med. chir. Transakt. Bd. 17. 68. 1832. (zit. b. Sternberg, Schilling u. a.).
Holboll: Über den Grundumsatz bei Leukämie und Lymphogranulomatose.
*) Bd. 50 S. 597.
Holfelder: Arch. f. Klin. Chirurgie 1925. 134 (zit. b. Wierig).
Holthusen, H.: Grundlagen u. Praxis der Röntgenstrahlendosierung. Hamburg 1933.
— Grundlagen und Praxis der Röntgenstrahlendosierung. Hamburg 1933.

van der Houden u. en Hulst: Nederl. A. v. geneesk. 1934 Bd. 3. 4305 (zit. bei Schilling).
Jagić, N. u. Spengler, G.: Radiumtherapie bei Blutkrankheiten. Wiener Klin. Wochenschr. 1930, I. 705—708.
*) Bd. 59 S. 60.
Jacobs, J.: Zur Behandlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie Bd. 35. 1930. S. 533—538.
Jochmann: Kolle-Wassermann Handb. 1913 II, 2, 1301 (zit. bei Schilling).
Kleewitz: Strahlentherapie Bd. 12 (zit. b. Wierig).
Klewitz u. Lullies: Klin. Wo. 1924, 276.
Klima, R.: Über Blutbefunde bei Lymphogranulomatose. Wiener Klin. Wochenschr. 1931 I S. 445—446.
*) Bd. 62 S. 236.
Kneip, J.: Blutbild u. Temperatur bei der Lymphogranulomatose.
*) Bd. 75 S. 68.
Kraus: Berliner Klin. Wochenschr. 1918 S. 705 (zit. bei Sternberg).
Krause: Dt. med. Wochenschr. 1905 S. 691 (zit. b. Brugmann).
Kretschmer, M.: Lymphogranulomatose und Unfall.
*) Bd. 78 S. 234.
I. Kruchen, C.: Beitrag zur Röntgentherapie der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der neueren klinischen Ergebnisse. Strahlentherapie Bd. 31 1929. S. 623—670.
II. Kruchen, C.: Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie. Ergebnisse der inneren Medizin Bd. 36. 1929. S. 407—493.
Kuczinski u. Hauck: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 99. S. 102 (zit. bei Sternberg, Schilling, Ziegler).
Kuhlmann: Zur Prognose der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie Bd. 35. 1930 S. 296—298.
Kundrat: Wien. Klin. Wochenschr. 1893 S. 211 (zit. bei Sternberg).
Lahmann: Kombinierte Röntgen- u. Sonnenbestrahlung b. Granulom. Münch. med. Wochenschr. 1921 S. 1249 (zit. bei Ziegler).
Langcope: zit. bei Schmidt-Weyland.
Levy-Dorn: Berl. med. Gesellsch. 1904 (zit. von Brugmann nach P. Krause, D. med. Wochenschr. 1905 S. 691).
Lichtenstein: Frankft. Z. f. Pathol. 24 S. 529 Erg.-Heft.
— Virchows Archiv für pathol. Anat. u. Physiol. 202 S. 222 (zit. bei Sternberg)
Lovisatti, N.: Über die Technik der Röntgentherapie des malignen Granuloms. Atti Congr. ital. Radiol. med. Pt. 2,176—177 Radiol. 9, S. 739.
Longcope: zit. b. Kruchen II.
Lubarsch: Berl. Klin. Wochenschr. 1918 S. 708 (zit. b. Sternberg).
Lubarsch u. Wätjen: Allg. u. spez. pathol. Histologie der Strahlenwirkung. Sonderabdruck a. d. Handbuch d. ges. Strahlenkunde. Hrsg. v. P. Lazarus 1927 Bd. I, 2. Lieferg. (zit. b. Kruchen).
Lüdin, M.: Beitrag zur Röntgenbehandlung der Sarkome und des malignen Lymphogranuloms.
*) Bd. 44 S. 393.
Lutz u. Keatinge: Med. j. austral. I. 1932, 521; Z. Fortschr. Ther. 1933 H. 5, 286 (zit. bei Barrett u. Bond).
Martinolli, A.: Über die Aetiologie der Lymphogranulomatose
*) Bd. 54 S. 341. Arch. Path. e Clin. med. 8, S. 395—407.

Medlar: Americ. J. pathol. 1931, VII, 499 (zit. b. Schilling)
v. Müllern u. Großmann: Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathologie 52 S. 276.
Naegeli: Lehrbuch der Blutkrankheiten.
de Negri u. Mieremet: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. und Infekt.-Kr., Bd. 68 S. 292 (zit. b. Schilling u. Sternberg).
Paltauf: Über die Eintrittspforte des Virus der Lymphogranulomatose.
*) Bd. 54 S. 341.
— Ergebnisse der allg. Pathol. und pathol. Anat. 3 S. 652 (zit. b. Sternberg).
Pamperl u. Terplan: Intestinale Lymphogranulomatose. Med. Klin Jg. 21. 1925 Nr. 45 S. 1679—1682.
Parade u. Paschke: Zur Frage der Entstehungsbedingungen des Lungentumors und des Lymphogranuloms.
* Bd. 77 S. 632.
Presser, K.: Die Veränderungen des Röntgenbildes des mediastinalen Lymphogranuloms im Verlauf der durch Röntgentherapie erfolgten Rückbildung. Fortschritte a. d. Gebiet d. Röntgenstrahlen, Bd. 37 H. 4 S. 515—523. 1928.
*) Bd. 51 S. 430.
Prym: Die therapeut. Röntgenbestrahlungen vom pathol.-anat. Standpunkt. Handbuch der Röntgentherapie v. P. Krause 1924. (zit. bei Kruchen u. Schilling).
Pulvertaft, R. J. V.: Behandlung der Lymphogranulomatose mit Hühnerserum. Lancet 1933 II S. 857—858.
*) Bd. 73 S. 219.
Ranke: (zit. bei Kruchen II).
Reed: Hopkins' Hospital Reports 1902, 10 S. 134 (zit. bei Schmidt-Weyland).
Reisner: Die Bedeutung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Retikulozytenzählung für die Strahlenkunde. Verh. deutsche Röntgen-Ges. 28 Lpzg. 1935. (zit. bei E. G. Schultz).
van Rooyen: Brit. med. J. 1933, I, 2, 645; I, 519 (zit. bei Schilling).
Rosenow: (zit. bei Schilling und Sternberg).
Rudsit, K.: Über einen Fall von Lymphogranulomatose, kombin. mit Tuberkulose.
*) Bd. 52 S. 757.
Folia haemat. (Leipzig) 36 S. 358—365 (1928).
Saxel-Donath: (zit. bei Kruchen II).
Schilling, V.: Die Lymphogranulomatose. Die Mediz. Welt, 11. Jahrg. 1937 Nr. 6, 7, 9, 14.
Schittenhelm: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. v. Bergmann. II. Aufl., II. Bd. S. 320—324.
Schmidt-Weyland: Die Lymphogranulomatose. Ergebnisse der ges. Medizin. Bd. 12, Jahrg. 1928 S. 473—506.
Schramek u. Arzt: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 31,4.
Schultz, E. G.: Die Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose. Ergebnisse der Medizinischen Strahlenforschung. Bd. 7 S. 457—512.
Senn: New York, Medical Record 1903 (zit. v. Brugmann nach P. Krause, d. med. W. 1905 S. 691).

Simons: (zit. bei Wierig).
Steindl.: Über einen Fall von Lymphogranulomatose des Magens. Arch. f. klin. Chir. Bd. 130 S. 110. 1924.
Sternberg: Die Lymphogranulomatose.
Klin. Wochenschr. Jg. 4, 1925, Nr. 12 S. 529—534.
— Ergebnisse der Pathologie. 1936 Bd. 30, I
— Zeitschr. f. Heilkunde 1898. 19. S. 21.
— Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellschaft 15 S. 22.
Sticker u. Löwenstein: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. und Infektionskrankh. Bd. 55, 1910 S. 267 (zit. bei Sternberg, Schilling).
Strümpell: Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstr. 1905, 8 S. 453 (zit. von Brugmann nach P. Krause, D. m. W. 1905 S. 691).
Terplan, K. u. Maria Mittelbach: Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen eigenartigen verallgemeinerten Granulomen der Lymphknoten. Virchows Arch. 271 S. 759—836. 1929.
*) Bd. 55 S. 245).
Tschilow, K.: Die Diazoreaktion nach Röntgenbestrahlung bei Lymphogranulom. Klin. Med. 2 S. 1151 (1930).
*) Bd. 60 S. 150.
Tsunoda: Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol, 1911 Bd. 204 S. 135 (zit. bei Sternberg u. Schilling).
Uddströmer, M.: Über das Vorkommen der Lymphogranulomatose in Schweden 1915—1931 und einige Betrachtungen über deren Beziehungen zur Tuberkulose.
*) Bd. 79 S. 102.
Uhlenhuth u. Wurm: Klin. Wochenschr. 1936 H. 29, 1025.
Vandremer u. Valtis: (zit. bei Rudsit).
Virchow.: Die krankhaften Geschwülste. Diskussion zu Troje: Über Leukämie und Pseudoleukämie. Bln. Med. Ges. Sitzung v. 24. II, 1892. Berl. Klin. Wochenschr. 1892 S. 289.
Voorhoeve: La lymphogranulomatose maligne. Acta radiol. 1925 IV S. 567 (zit. b. Kruchen).
Warnecke: (zit. bei Schmidt-Weyland).
Wätjen: s. Lubarsch.
Wierig: Über Lymphogranulomatose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. *) Bd. 61 S. 567—582.
Zechnall: (zit. b. Bohnenkamp).
Ziegler: Die Lymphogranulomatose. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Bd. 32. 1927 S. 46—82.

Lebenslauf.

Am 4. Mai 1913 wurde ich als Sohn des damaligen Oberlehrers Rudolf Deicke und seiner Ehefrau Elsbeth geb. Neumann zu Berlin-Treptow geboren. 1919 siedelten meine Eltern nach Halberstadt über, wo ich nach ½ jährigem Privatunterricht von Oktava an das Staatliche Domgymnasium besuchte, das ich Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Nach fünfsemestrigem Studium in Kiel bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich ein Semester in Halle, das nächste in Rostock und die folgenden 5 Semester in Halle, wo ich am 22. Juni 1937 die ärztliche Prüfung bestand. Seit dem 1. August 1937 bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik tätig.

Meine Lehrer während der vorklinischen und klinischen Semester waren Benninghoff, Spanner, Höber, Mond, Diels, v. Buddenbrock, Tischler, Zahn, Rausch von Traubenberg, Goerttler; Curschmann v. Gaza, Haselhorst, Fischer, Wätjen, Kochmann, Schmidt, Brugsch, Voelcker, Nürnberger, Pönitz, Goebel, Walcher, Loeffler, Clausen, Eckert-Moebius, Hauptmann, Grouven, Grund, Geßner, Grunke.